

Medizinische Fakultät  
der  
Universität Duisburg-Essen

Aus dem Zentrum für Innere Medizin  
Klinik für Kardiologie

**Experimentelle Untersuchung der Beziehung zwischen  
dem Koronarkalkgehalt der Gefäßwand und der Absorption von  
 $\beta$ -Strahlung im Rahmen der koronarvaskulären Brachytherapie:  
Eine Studie mit intravaskulärem Ultraschall in vitro**

Inaugural –Dissertation  
zur  
Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
durch die Medizinische Fakultät  
der Universität Duisburg-Essen

vorgelegt von  
Benedikt Bersch  
aus Emsdetten  
2005

Dekan: Univ.-Prof. Dr. K.-H. Jöckel  
1. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. Dr. C. von Birgelen  
2. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. Dipl.-Ing. H. H. Quick

Tag der mündlichen Prüfung: 1. März 2006

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1 Einleitung</b>	<b>5</b>
1. 1 Die koronare Herzkrankheit und Arterienverkalkung	5
1. 1. 1 Pathogenese und Klassifikation der Atherosklerose	5
1. 1. 2 Risikofaktoren der Atherosklerose	8
1. 1. 3 Die Arterienverkalkung	9
Zusammenhang mit der Atherosklerose	9
Risikofaktoren	9
Pathogenese	9
Klinische Bedeutung	11
1. 2 Der intravaskuläre Ultraschall (IVUS)	11
1. 2. 1 Prinzip und Ausrüstung des IVUS	11
1. 2. 2 Untersuchungstechnik im klinischen Einsatz	13
1. 2. 3 Qualitative und quantitative Bildanalyse	14
1. 3 Die Elektronenstrahltomographie (EBT)	16
1. 3. 1 Technik der EBT	17
1. 3. 2 Koronarkalkdetektion und Auswertung	18
1. 4 Koronarvaskuläre Brachytherapie und Restenose	19
1. 5 Ziel dieser Studie	21
<b>2 Material und Methoden</b>	<b>22</b>
2. 1 Verwendete Materialien	22
2. 2 Untersuchungsobjekte und Präparation	22
2. 3 Anfertigung der IVUS-Aufnahmen	23
2. 4 Auswertung der IVUS-Aufnahmen	24
2. 5 Elektronenstrahltomographie	28
2. 6 Koronarvaskuläre Brachytherapie / Absorption	28
2. 6. 1 Prinzip der Messung	29
2. 6. 2 Strahlenquelle	29
2. 6. 3 Versuchsaufbau	30
2. 6. 4 Auswertung	30
2. 7 Statistische Analysen	31

<b>3 Ergebnisse</b>	<b>32</b>
3. 1 Intravaskulärer Ultraschall	32
3. 2 Vergleich verschiedener Ultraschallfrequenzen	34
3. 3 Elektronenstrahltomographie	35
3. 4 Vergleich EBT mit IVUS	35
3. 5 Absorption	36
3. 6 Vergleich der Kalkfläche (IVUS) mit der Absorption	37
<b>4 Diskussion</b>	<b>39</b>
4. 1 Gefäßverkalkungen im IVUS	39
4. 2 Gefäßverkalkungen im EBT	41
4. 3 Strahlungsabsorption und Kalkgehalt der Koronargefäßwand	42
4. 4 Limitationen der Untersuchung	42
4. 5 Folgerungen aus den Untersuchungsergebnissen	43
4. 6 Ausblick	44
4. 7 Schlussfolgerungen	44
<b>5 Zusammenfassung</b>	<b>46</b>
<b>6 Literatur</b>	<b>47</b>
<b>7 Verzeichnisse</b>	<b>58</b>
7. 1 Abbildungen	58
7. 2 Tabellen	58
7. 3 Abkürzungen	58
<b>8 Danksagung</b>	<b>60</b>
<b>9 Lebenslauf</b>	<b>61</b>

# **1 Einleitung**

## **1. 1 Die koronare Herzkrankheit und Arterienverkalkung**

Die koronare Herzkrankheit stellt die häufigste Todesursache in Deutschland dar. Laut Statistischem Bundesamt starben im Jahr 2002 die meisten Deutschen an „chronisch ischämischer Herzkrankheit“, gefolgt vom „akuten Myokardinfarkt“. Beide Erkrankungen sind Formen der koronaren Herzkrankheit, und auch die dritthäufigste Todesursache in Deutschland, die Herzinsuffizienz, ist zumeist ischämischer Genese [87].

### **1. 1. 1 Pathogenese und Klassifikation der Atherosklerose**

Die formale Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) lautet: „Atherosklerose ist eine variable Kombination von Veränderungen der Intima, bestehend aus herdförmiger Ansammlung von Fettsäuren, komplexen Kohlenhydraten, Blut und Blutbestandteilen, Bindegewebe, verbunden mit Veränderungen der Arterienmedia“ [12].

Die Erforschung der Kausal- und Formalpathogenese der Atherosklerose war seit den Anfängen der wissenschaftlichen Medizin ein Feld für umfangreiche Untersuchungen. In der Mitte des 19. Jahrhunderts wurden zwei Hypothesen für die Entstehung der Atherosklerose vertreten. Von Rokitansky (1852) erklärte in der Inkrustationshypothese die Intimaverdickungen, welche ein Hauptcharakteristikum der Atherosklerose darstellen, durch Fibrinablagerungen, die im weiteren Verlauf von Fibroblasten organisiert werden und durch sekundäre Lipidakkumulation expandieren [41]. Einer der größten Kritiker dieser Theorie war Rudolf Virchow (1856). Nach seiner Auffassung entstanden die „Ablagerungen“ in der arteriellen Wand primär durch zirkulierende Blutlipide, welche durch Transduktion und Komplexbildung mit sauren Mukopolysacchariden akkumulieren [41]. Die schließlich von Ross (1973) entwickelte und modifizierte (1986 und 1993) „Response-to-injury-Hypothese“ stellt die Kombination beider Hypothesen und somit den heutigen Erkenntnisstand dar [65]. Diese Hypothese erklärt die Entstehung der Atherosklerose als Reaktion auf eine Endothelläsion. Die Theorie stützt sich auf experimentelle Beobachtungen, die zeigen, dass nach Entfernung des Intimaendothels mit einem Ballonkatheter an dieser Stelle schnell eine atherosklerotische Läsion entsteht. Des weiteren wurde beobachtet, dass auch eine funktionelle Endothelläsion (Endotheldysfunktion) diesen Prozess auslösen kann. Eine endotheliale Dysfunktion wird durch verschiedene Faktoren (Risikofaktoren) hervorgerufen, wie z.B. Hypercholesterinämie, Bluthochdruck oder Rauchen. Der so entstandene Endotheldefekt unterstützt den Einstrom von Lipoproteinen in die Intima der Gefäßwand,

vornehmlich LDL-Cholesterin Partikel treten über. Zusätzlich führt dieser Endothelschaden zur Expression spezieller Adhäsionsmoleküle, die den Übertritt von Monozyten (Makrophagen) aus dem Blut in die Arterienintima erleichtern und die Aggregation von Thrombozyten fördern. Die Makrophagen sind mit Hilfe eines Rezeptors (Scavenger-Rezeptor) in der Lage, Low Density Lipoprotein (LDL) gebundene Cholesterinester aufzunehmen und modifiziert an das High Density Lipoprotein (HDL) zum Abtransport zu übertragen. Bei Überladung der Makrophagen entstehen aus diesen fettbeladene, vakuolisierte Schaumzellen, die sich in der Intima als „fatty-streaks“ anlagern und die früheste Form der Atherosklerose darstellen. Makrophagen und Thrombozyten sezernieren verschiedene Zellmediatoren, die unter anderem glatte Muskelzellen und Fibroblasten der Arterienmedia aktivieren, welche proliferieren, in die Intima einwandern und Kollagene und Proteoglykane produzieren. Im weiteren Verlauf zerfallen die Schaumzellen und extrazelluläres Lipid reichert sich an. Auch die glatten Muskelzellen verfetten mit der Zeit. Mit Fortschreiten der angeregten Kollagensynthese mehren sich die fibrösen Komponenten der Plaque. Mit der Zeit neigen die Läsionen zu Verkalkungserscheinungen [12].

Auch Entzündungsreaktionen werden für Ausbildung, Zunahme und Aktivierung der Atherosklerose verantwortlich gemacht. Zudem ist bekannt, dass chronische Entzündungen zu extraossären Verkalkungen führen können.

Die koronare Herzerkrankung entsteht nicht generalisiert, sondern fokale und betrifft häufig zunächst die proximalen 2 cm der linken und die mittleren Abschnitte der rechten Koronararterie.

H. C. Stary, ein amerikanischer Pathologe, erarbeitete eine histologische Klassifikation, die in sechs Stadien die Entwicklung der Atherosklerose darstellt [85]. Diese Einteilung (Abbildung 1) basiert auf licht- und elektronenmikroskopischen Ergebnissen aus 691 Gefäßpräparaten. Die initiale Läsion vom Typ I ist charakterisiert durch das Vorhandensein von Makrophagen und vereinzelt Schaumzellen. Kleine mikroskopisch nachweisbare Lipiddepots befinden sich in der Intima, ein Gewebsschaden besteht noch nicht.

Typ II Läsionen werden hauptsächlich gebildet aus mehreren Schichten von Schaumzellen und lipidbeladenen glatten Muskelzellen, welche als sichtbare Fettstreifen, sogenannte „fatty streaks“ imponieren. Läsionen vom Typ I und II besitzen wenig klinische Bedeutung, gelten aber als Vorläufer atherosklerotischer Läsionen.

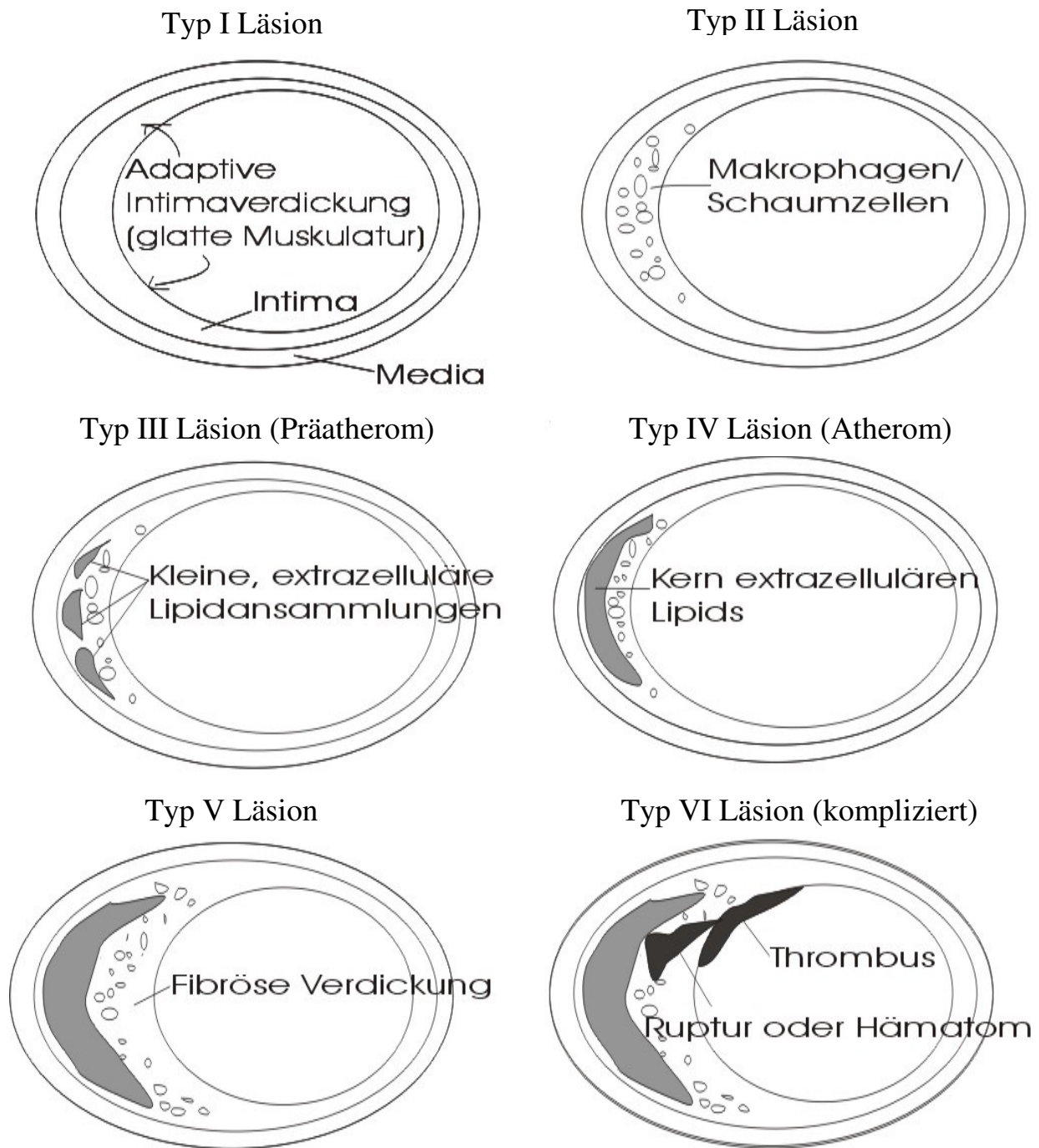
Typ III Läsionen (Präatherome) beinhalten verstreute größere Anteile extrazellulärer Fetttropfen und Partikel, die die Kohärenz der glatten Muskelzellen der Intima zerstören.

Die Typ IV-Läsion (Atherom) zeigt größere, deutlich abgegrenzte Kerne extrazellulären

Fettes. Anfangs besteht das Atherom meist aus einer exzentrischen Läsion, in der ein größerer charakteristischer Lipidkern aus mehreren kleinen isolierten extrazellulären Lipidansammlungen zusammengefloßen ist. Dieser Kern wird von einer kollagenreichen, fibrösen Kappe lumenwärts bedeckt. Intima und glatte Muskelzellen haben ihre ursprüngliche Form und Anordnung verloren und sind desorganisiert. Media und Adventitia hingegen sind von den Veränderungen noch nicht betroffen. Aufgrund dieser deutlichen pathologischen Veränderungen stellt dieses Bild ein fortgeschrittenes Stadium innerhalb der Stary Klassifikation dar. Trotz der Größe der Läsion, die überwiegend durch die Ausdehnung des Lipidkerns bestimmt wird, kommt es jedoch meist noch nicht zu einer hämodynamisch relevanten Lumeneinengung.

Diese tritt in der Regel erst ab dem Stadium V auf. Hier finden sich Plaques, die in drei Untergruppen gegliedert werden. Typ Va Läsionen oder Fibroatherome besitzen einen Fettkern und zudem eine relativ dicke Schicht aus fibrotischem Gewebe oder eine verstärkte Kollageneinlagerung, die sich lumenwärts als Deckplatte über den Fettkern legen kann. Der Gehalt an kollagenen Fasern ist generell erhöht und entzündliche Infiltrate in der angrenzenden Adventitia sind möglich. Bei Vorliegen von Kalzifikationen sprechen wir von Stary Typ Vb Läsionen. Eine andere Variante besteht hauptsächlich aus kollagenem Bindegewebe (Stary Typ Vc) mit eventuell vorhandenen Mikrokalzifikationen. Die Lipidkomponente beim Typ Vc ist minimal oder fehlt vollständig.

Treten Hämatome, Dissektionen, Thromben oder Plaquerupturen auf, so handelt es sich um sogenannte „komplizierte“ Läsionen vom Typ VI. Stary Typ VIa kennzeichnet hierbei eine Plaqueruptur, der Typ VIb ein intravaskuläres Hämatom und Typ VIc eine Plaque mit thrombotischer Auflagerung.



**Abbildung 1.** Schemazeichnungen der verschiedenen Stary-Stadien (Erläuterungen im Text).

### 1. 1. 2 Risikofaktoren der Atherosklerose

Der Begriff „Risikofaktor der Atherosklerose“ wurde durch die Erkenntnisse der Framingham-Studie etabliert [33]. In dieser prospektiven Kohortenstudie wurde seit 1944 etwa die Hälfte der Bevölkerung der Ortschaft Framingham (Massachusetts, USA), die keinen Hinweis auf das Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit (KHK) zeigten, in zweijährigen Intervallen untersucht. Diese und weitere Studien identifizierten als voneinander unabhängige Risikofaktoren, bei deren Vorliegen sich die Atherosklerose frühzeitig entwickeln und



schneller fortschreiten kann: hohes Lebensalter, männliches Geschlecht, positive Familienanamnese bzgl. kardiovaskulärer Erkrankungen, Hypercholesterinämie, erhöhtes Low Density Lipoprotein (LDL) - Cholesterin und erniedrigtes High Density Lipoprotein (HDL) - Cholesterin, erhöhtes Apoprotein B, erhöhtes Fibrinogen und Lipoprotein a, Rauchen, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Adipositas [33, 19, 24, 45, 50].

### **1. 1. 3 Die Arterienverkalkung**

#### Zusammenhang mit der Atherosklerose

Schon seit Anfang des 20. Jahrhunderts ist der Zusammenhang zwischen Koronarkalk und koronarer Atherosklerose bekannt. Blankenhorn stellte an 3500 eigenen histologischen Schnitten und einer Literaturrecherche bis zum Jahr 1961 heraus, dass sich kein Fall von Koronarkalk ohne gleichzeitige atherosklerotische Plaquebildung fand [10]. Bestätigt wurde dieser Zusammenhang in späteren Arbeiten unter Einschluss von mehr als 2500 Autopsien [21, 51]. Es gibt jedoch Ausnahmen zu dieser Regel. Zum einen kann in peripheren Arterien eine Mönckeberg Mediasklerose in Abwesenheit von atherosklerotischen Läsionen mit einer Verkalkung einhergehen [54]. Zum anderen leiden Patienten mit exzessiv erhöhtem Kalzium-Phosphat-Produkt, meist Dialysepatienten, unter einer massiven ektopen Verkalkung, die auch die Koronararterien betrifft [63]. Für klinische Belange gilt aber, dass Koronarkalk in der Regel Ausdruck einer koronaren Atherosklerose ist [58].

#### Risikofaktoren

Die Risikofaktoren des Koronarkalks sind identisch mit den Risikofaktoren der koronaren Atherosklerose. Die Assoziationen, die sich in selektierten Patientenkollektiven zeigten, wurden im Jahr 2000 zusammengefasst [70]. Bei asymptomatischen Patienten fanden sich höheres Alter, männliches Geschlecht, Hypercholesterinämie und arterielle Hypertonie sowie abhängig von Kohortengröße und Präzision der Erhebung auch Diabetes und Nikotinkonsum als Risikofaktoren. In der bevölkerungsbezogenen *Heinz Nixdorf Recall* Studie wurde die Bedeutung der 4 kausalen Risikofaktoren (Cholesterin, Hypertonie, Diabetes, Nikotin) bestätigt [72]. Zusätzlich fand sich eine deutliche und unabhängige Assoziation mit der Adipositas. Erhöhter Body Mass Index und Taillenumfang zeigten in einem Gesamtkollektiv von mehr als 4800 Probanden unabhängig vom Risikostatus und bei beiden Geschlechtern eine vermehrte Koronarsklerose in der asymptomatischen Bevölkerung an.

#### Pathogenese

Verkalkungen im Bereich der Koronararterien sind ein Charakteristikum der Atherosklerose und eng mit der Ausdehnung der Erkrankung korreliert. Sie treten nicht erst im Spätstadium, sondern bereits in früheren Stadien der Atherosklerose auf [73, 16].

Autopsische Untersuchungen bei Unfallopfern und Soldaten des Korea- und Vietnam-Krieges haben gezeigt, dass nicht selten bereits im Alter von 20 bis 30 Jahren fortgeschrittene Plaques im Stadium IV und V vorhanden sind.

Die exakten Mechanismen, die zur Entstehung von Koronarkalk führen, sind bislang noch nicht vollständig bekannt. Nach heutigem Kenntnisstand sind für die Mineralisierung im Bereich der Intima hauptsächlich apoptotische Matrixvesikel und Überreste von Zellorganellen, Proteine der Knochenbildung („bone-associated proteins“), Lipide und Kalzium- und Phosphationen verantwortlich [61].

Den Ausgangspunkt für die Ausfällung von Kalziumkristallen bilden Matrixvesikel und Überreste der Zellorganellen von glatten Muskelzellen (Hydroxyapatit) [47, 86]. Wahrscheinlich handelt es sich um Apoptosekörperchen aus glatten Muskelzellen. Bei fehlender effektiver Phagozytose kommt es zur Kalzifizierung [62].

In nicht dekalzifizierten Koronararterienschnitten konnten Fitzpatrick et al. Matrixproteine nachweisen, wie sie bei Mineralisierungsprozessen gefunden werden [28]. Das am besten nachweisbare Protein war Osteopontin, ein Zelladhäsionsprotein, das an der normalen Ausbildung und Kalzifizierung von Knochen beteiligt ist. In den arteriellen Schnitten fand es sich im wesentlichen an den Außenrändern von Kalkschollen [28]. Andere Arbeitsgruppen berichteten, dass Osteopontin in Arterien lediglich in der Gegenwart atherosklerotischer Plaques gefunden werden konnte [14, 44]. Eine Korrelation der Expression von Osteopontin mit dem Ausmaß der koronaren Plaquebildung wurde beschrieben [38]. Unter den verschiedenen Zellpopulationen scheinen am ehesten die aus Makrophagen hervorgegangenen Schaumzellen mit der Osteopontinexpression assoziiert zu sein [44].

In humanen atherosklerotischen Läsionen wurde ein gemeinsames Auftreten von Cholesterin und Hydroxyapatit („Kalk“) gezeigt [39]. Lipidreiche glatte Muskelzellen sind bereits in frühen Stadien der atherosklerotischen Plaqueentwicklung kalzifiziert [86]. Es konnte nachgewiesen werden, dass die arterielle Intima-Verkalkung durch Lipide induziert wird [14, 60]. Dies erfolgt möglicherweise durch die Stimulation von glatten Muskelzellen, die in der Folge osteogene Gene exprimieren, durch Einfluss auf die Apoptose oder auch unmittelbar durch die Ausbildung eines Nidus für die Mineralisierung.

In atherosklerotischen Plaques führt eine erhöhte Konzentration an extrazellulären Kalzium- und Phosphationen zu einer vermehrten Verkalkung. Dies hängt möglicherweise mit vermehrtem Zelltod zusammen, mit Entzündungsprozessen oder mit der Induktion einer veränderten Genexpression [61].

Die oben aufgeführten Befunde lassen sich dahingehend zusammenfassen, dass die

Verkalkung atherosklerotischer Läsionen offenbar ein aktiv regulierter Prozess ist, der in vielen Aspekten der Mineralisierung in der Osteogenese ähnelt.

### Klinische Bedeutung

Koronarkalk ist häufig ein Bestandteil einer rupturierten Plaque und findet sich dort in 70-80% der Fälle [26]. Auch bei Personen unter 50 Jahren, die am plötzlichen Koronartod als Erstmanifestation der KHK versterben, findet sich deutlich mehr Koronarkalk als in einem Vergleichskollektiv [73]. Plaqueerosionen weisen hingegen nur selten und in geringem Ausmaß Koronarkalk auf [91]. Somit ist Kalk weder als Prädiktor “vulnerabler” noch “stabiler” Plaques zu betrachten [71].

Koronarkalk weist eine Assoziation mit der Aktivität der koronaren Atherosklerose auf. Dies ergibt sich zum einen aus der Bestimmung der Gesamt-Plaquelast, die die Progression der Erkrankung anzeigt. Zum anderen findet sich unter allen histopathologisch definierten Plaques die größte Menge Kalk in abgeheilten rupturierten Plaques [16]. Koronarkalk ist weiterhin häufig mit expansivem („positivem“) Remodeling assoziiert, das mit einem erhöhten Risiko einer Plaqueruptur einhergeht [16, 59].

Untersuchungen haben eine enge Beziehung zwischen Verkalkungsgrad und Plaquevolumen beschrieben. Das Ausmaß der Plaqueverkalkung korreliert mit dem Ausmaß der koronaren Atherosklerose [6]. Nur weniger als 10% der EBT-Untersuchungen sind bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung negativ [6]. Plaques, die zu Infarkten führen, zeigen in ca. 75% Verkalkungen, die mit dem intravaskulären Ultraschall nachweisbar sind [13].

## **1. 2 Der intravaskuläre Ultraschall (IVUS)**

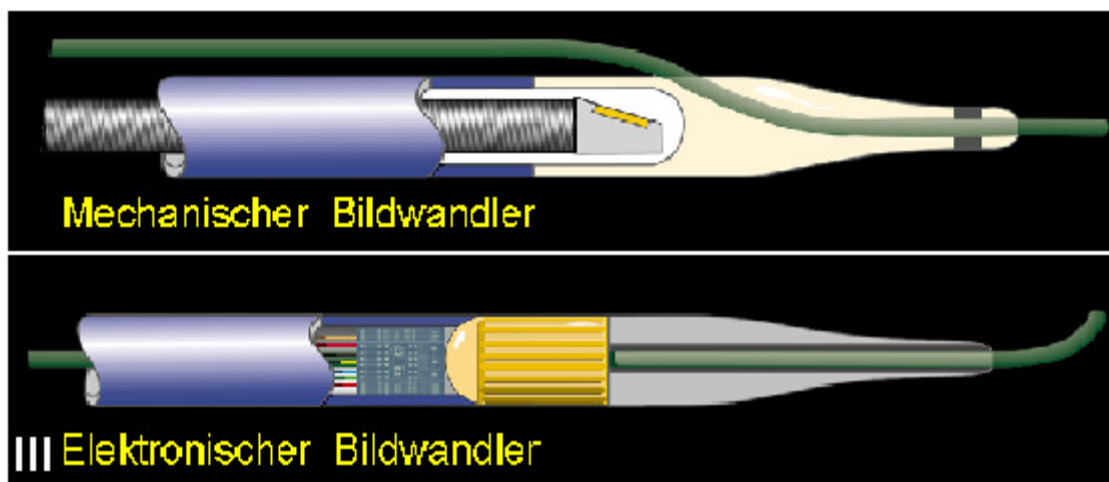
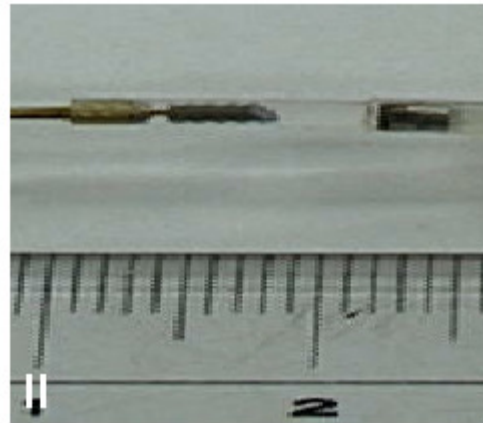
Ein ins Gefäß eingebrachter Ultraschallkatheter ermöglicht einen detaillierten Einblick in die Architektur der Gefäßwand. Während die Koronarangiographie ein kontrastmittelgefülltes Lumen darstellt, liefert der IVUS ein genaueres Bild von der erkrankten Gefäßwand. Besonders bei der Früherkennung der Atherosklerose stellt der IVUS ein wertvolles Instrument dar, das vielfach als „Goldstandard“ in der Bildgebung von Gefäßen betrachtet wird [95].

### **1. 2. 1 Prinzip und Ausrüstung des IVUS**

Das Grundprinzip der intravaskulären Sonographie besteht in der Visualisierung der Gefäßwand mittels Ultraschallwellen. Physikalisch liegt dem zunächst die Umwandlung von elektrischer Energie in Ultraschallwellen mittels piezoelektrischer Elemente zugrunde, die vom Ultraschallsender ausgehen. Diese Schallwellen breiten sich im Gefäßgewebe aus und werden an den Grenzflächen zweier Gewebetypen gestreut, absorbiert und reflektiert. Der

Empfänger des Ultraschalls registriert hierbei die unterschiedliche Stärke der Wellen, aber auch deren zeitliche Abfolge. Je nach Gewebebeschaffenheit werden mehr oder weniger Schallwellen reflektiert oder absorbiert. Je größer die Eindringtiefe ist, desto später erreichen sie wieder den Ultraschalldetektor. Das aufgenommene Signal wird wiederum von Ultraschallenergie in elektrische Energie umgewandelt (piezoelektrischer Effekt), gefiltert und graphisch dargestellt.

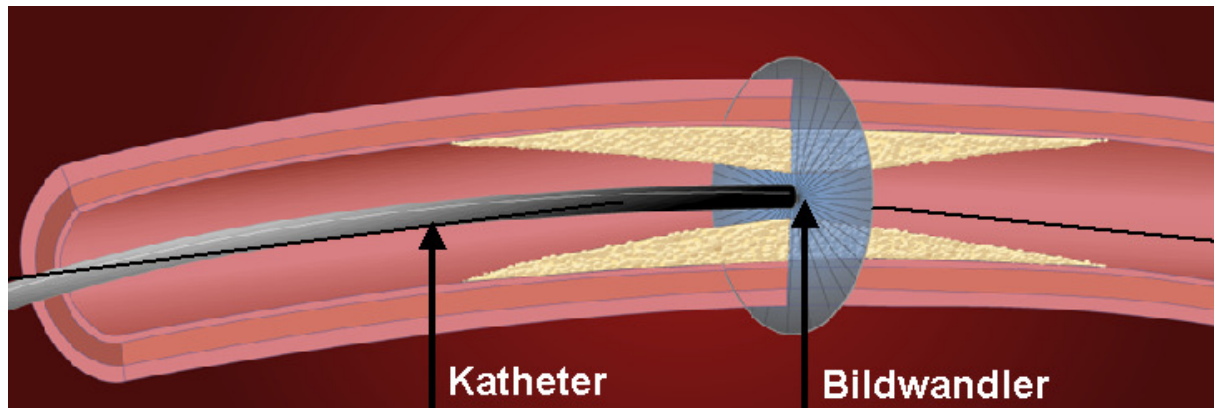
Die Ausrüstung für eine IVUS-Untersuchung besteht aus einem miniaturisierten Katheter, der den Ultraschallkopf bzw. Bildwandler trägt (Abbildung 2.II), und einer externen Konsole, die die nötige elektronische Ausrüstung und Analysesoftware enthält (Abbildung 2.I). Ultraschallfrequenzen von 20 bis 40 MHz gewährleisten eine Bildauflösung von etwa 100-150  $\mu\text{m}$ . Derzeit genutzte Ultraschallkatheter für koronare Untersuchungen haben distal einen äußeren Durchmesser von 2,6 bis 3,5 French (0,86 – 1,15 mm). Zwei unterschiedliche Ultraschallkonzepte sind etabliert. So gibt es Systeme mit mechanisch rotierenden Ultraschallköpfen und andererseits elektronische Systeme mit einer derzeit aus 64 elektronischen Einzelementen bestehenden Sonde, deren Elemente abwechselnd nacheinander senden und empfangen (Abbildung 2.III). Mechanische Ultraschallsonden benutzen eine Antriebswelle, durch die der piezoelektrische Kristall des Ultraschallkopfes auf rund 1800 Umdrehungen pro Minute beschleunigt wird. Es werden dabei 30 Querschnittsbilder des Gefäßes pro Sekunde an die externe Elektronik übermittelt und während der Untersuchung auf S-VHS Videoband gespeichert [57, 22].



**Abbildung 2.** Die externe IVUS-Konsole enthält einen Computer mit Analysesoftware, einen Bildschirm, ein Bedienungspaneel, einen Videorecorder, einen CD-Schreiber und einen Drucker (I). Der Bildwandler des mechanischen Systems befindet sich in einer ultraschalltransparenten Hülle und hat einen Durchmesser von  $< 1$  mm (II). Schema eines mechanischen und elektronischen Bildwandlers (III).

### 1. 2. 2 Untersuchungstechnik im klinischen Einsatz

Die Ultraschalluntersuchung wird nach Heparinisierung des Patienten im Anschluss an eine Koronarangiographie durchgeführt. Nitroglycerin wird vor dem Beginn der IVUS-Untersuchung routinemäßig in das Koronargefäß injiziert, um Gefäßspasmen zu verhindern. Bei der IVUS-Untersuchung wird die Sonde durch den Führungskatheter, in sogenannter „Monorail“-Technik über den Führungsdraht geschient, in das zu untersuchende Gefäßsegment vorgeschoben. Das IVUS-System liefert Querschnittsbilder (transversale Darstellung) des Lumens und der Gefäßwand von der Stelle des Gefäßes, an der sich der Bildwandler zum jeweiligen Zeitpunkt befindet (Abbildung 3).



**Abbildung 3.** Der Bildwandler liefert Querschnittsbilder der Gefäßstrukturen (Lumen und Gefäßwand mit atherosklerotischer Plaqueakkumulation) und wird entlang der Längsachse des Gefäßes zurückgezogen.

Der Untersucher schiebt bei der IVUS-Untersuchung den IVUS-Katheter so distal wie möglich ins Gefäß vor und zieht ihn anschließend nach proximal zurück. Bei diesem Rückzug werden die Ultraschallbilder mit einer Bildauflösung von ca. 100  $\mu\text{m}$  aufgezeichnet. Sie liefern Einblicke in die Beschaffenheit (Plauekomposition und Verkalkungsgrad) und die Verteilung atherosklerotischer Plaques (Anordnung und Ausdehnung der Plaque in Gefäß-Längsrichtung sowie transversal). Um den Katheter gleichmäßig zurück zu ziehen, wird ein motorisiertes Gerät benutzt, das eine konstante Rückzugsgeschwindigkeit von 0,5 bis 1 mm pro Sekunde ermöglicht. Dies erleichtert, zusätzlich zu Informationen durch Seitenastabgänge und Plauemorphologie, die Orientierung im Koronargefäß.

Der linke Hauptstamm sowie dessen Hauptäste, der Ramus interventrikularis anterior (RIVA), der Ramus circumflexus (RCX) und die rechte Koronararterie (RCA) können mit dem intravaskulären Ultraschall meist komplett analysiert werden. In diesen großen Koronargefäßen finden sich zugleich früheste und am weitesten fortgeschrittene atherosklerotische Läsionen [57].

Die Komplikationsrate koronarer IVUS-Untersuchungen beträgt 1 bis 3%. Transiente Koronarspasmen, welche mit intrakoronarer Applikation von Nitroglycerin behandelt werden, sind die häufigste Komplikation während einer IVUS-Untersuchung. Ernste Komplikationen wie Dissektionen, Embolien, Thrombenbildung und resultierende Myokardinfarkte treten bei weit weniger als 0,5% der Eingriffe auf [95, 52].

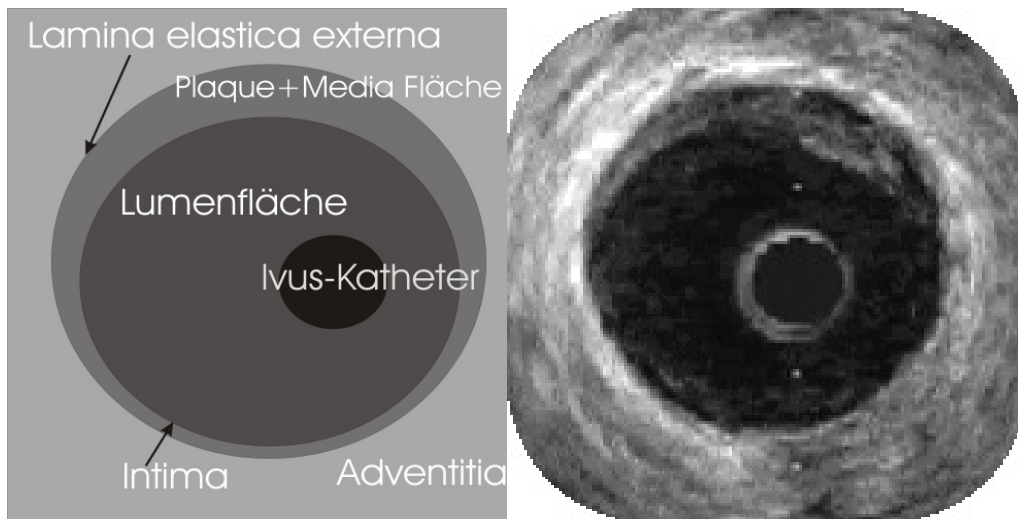
### **1. 2. 3 Qualitative und quantitative Bildanalyse**

Die Bilder des intrakoronaren Ultraschalls gestatten detaillierte Einblicke in den Aufbau atherosklerotischer Plaques und die Wandbeschaffenheit der Koronararterien. Die Plauekomposition und der Verkalkungsgrad können dabei beurteilt werden. Ebenso lässt sich die Verteilung atherosklerotischer Läsionen (Anordnung und Ausdehnung von Plaques in der Gefäßlängsrichtung sowie transversal) analysieren.

Eine Reflexion der Ultraschallwellen entsteht an Stellen unterschiedlichen akustischen Widerstands. In der normalen, nicht pathologisch veränderten Koronararterie finden wir diesen Wechsel des akustischen Widerstands an zwei Stellen: erstens an der Grenze zwischen dem Lumen und der Intima und zweitens an der äußeren elastischen Membran, die die Grenze zwischen Media und Adventitia darstellt. Die Arterienmedia kann nicht von der ebenfalls echoarmen elastischen Membran unterschieden werden. Fließendes Blut kann an seinem charakteristischen „schwirrenden“ Echosignal identifiziert werden.

Zahlreiche Studien (in vitro und in vivo) konnten den intravaskulären Ultraschall als genaue und reproduzierbare Technik zur Messung von Gefäß-, Lumen- und Plaquedimensionen sowie zur Beurteilung der Gefäßwandmorphologie validieren [57, 95]. Ross et al. verglichen histologische Gefäßpräparate mit den Bildinformationen des intravaskulären Ultraschalls. In der überwiegenden Zahl der Fälle stimmte die Voraussage der IVUS Untersuchung bzgl. der wesentlichen Plaquekomposition mit dem histologischen Ergebnis überein [65]. Di Mario et al. kamen zu ähnlichen Ergebnissen [20]. Die Sensitivität des intravaskulären Ultraschalls für das Erkennen von Kalkablagerungen ist besonders hoch [22]. Bei 10% bis 15% der Patienten, bei denen der Verdacht einer KHK besteht und die Angiographie unauffällige Koronargefäße zeigt, können mit Hilfe des IVUS doch pathologische Veränderungen des Gefäßsystems nachgewiesen werden [22, 32]. Der intravaskuläre Ultraschall erlaubt es also, atherosklerotische Läsionen wesentlich früher zu entdecken als mit der konventionellen Koronarangiographie. Alfonso et al. fanden sogar in 80% angiographisch normaler Koronarsegmente atherosklerotische Plaques mit dem IVUS. Die in dieser Studie untersuchten Patienten litten alle unter Angina pectoris [2].

Der Untersucher kann die Grenzen zwischen Lumen und Intima sowie zwischen äußerer elastischer Membran und Adventitia auf den IVUS-Bildern identifizieren. So können manuell Diameter- und Querschnittsflächen (QF) -Messungen des Lumens (Lumen QF), des Gesamtgefäßes (EEM QF) und der Plaque und Media (P&M QF) mit Hilfe einer einfachen, in das Standard-System eingebauten Analysesoftware vorgenommen werden (IVUS-Analyse, Abbildung 4). Eine Unterscheidung der inneren elastischen Membran von der Media ist in den IVUS-Bildern nicht möglich, so dass stets Media und Plaque gemeinsam vermessen werden.



**Abbildung 4.** Intravaskuläres Ultraschallbild einer gering (zwischen 9 und 3 Uhr) veränderten Koronararterie.

Die wiederholte Messung der Gefäßdimensionen besitzt hohe Korrelationskoeffizienten von  $r = 0.98$ ,  $r = 0.98$  und  $r = 0.96$  für EEM QF, Lumen QF und P&M QF und eine niedrige Variabilität zwischen verschiedenen Untersuchern [93]. Die Möglichkeit der Messung der Dimensionen des Lumens, des Gesamtgefäßes und der Plaque mit IVUS beeinflusst unmittelbar viele therapeutische Entscheidungen im Herzkatheterlabor und macht den IVUS ferner zu einem idealen diagnostischen Instrument zur Untersuchung der Progression/Regression der Koronarsklerose und des Gefäßmodelings in vivo [52, 74, 32].

### 1. 3 Die Elektronenstrahltomographie (EBT)

Die Elektronenstrahltomographie (electron beam computed tomography; EBCT oder EBT) verwendet anstelle der mechanischen Rotation der Röntgenquelle bei der konventionellen Computertomographie eine elektrische Steuerung. Sie geht auf Entwicklungen von D.B. Boyd (1984) zurück [15].

Mittels Elektronenstrahltomographie können die Verkalkungen der Gefäßwand mit großer Genauigkeit erfasst, lokalisiert und quantifiziert werden, da Bilder des Herzens durch kurze Aufnahmezeiten (50 – 100 ms) ohne wesentliche Bewegungsartefakte gewonnen werden. Außerdem benötigt die gesamte Untersuchung nur drei bis fünf Minuten für alle 30 bis 40 Schichtaufnahmen des Herzens, die mit einer Schichtdicke von 3 mm aufgenommen werden. Mit der Koronarangiographie besteht keine enge Korrelation, da mittels EBT die Gefäßwand und mittels Angiographie das Gefäßlumen dargestellt wird. Eine sehr enge Korrelation besteht hingegen zum intravaskulären Ultraschall, mit dem ebenfalls die Gefäßwand abgebildet wird, also insbesondere verkalkte und nicht verkalkte Plaques nachgewiesen werden können. Selbst einzelne Plaques, bei sonst angiographisch unauffälligem Koronargefäß, werden im EBT sichtbar. Damit steht eine nicht-invasive Methode zum



direkten Nachweis der koronaren Atherosklerose zur Verfügung.

Das Elektronenstrahltomogramm erlaubt eine prognostische Bewertung, die besser ist als die konventionelle Risikofaktoranalyse. Bei negativem EBT-Befund kann eine koronare Herzerkrankung mit 95%iger Sicherheit ausgeschlossen werden. Nur in wenigen Fällen ist bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom das EBT negativ. Ist aber eine Verkalkung vorhanden und das Ausmaß übersteigt den kritischen EBT-Kalk-Score nach Agatston von 100 bis 160, so ist das Risiko, ein koronares Ereignis zu erleiden um mehr als das 30fache erhöht. Die Gefährdung bei einem Patienten mit erhöhtem Cholesterin oder bei einem Raucher ist hingegen nur um das 2,5 – 3fache erhöht. Der EBT-Kalk-Score nach Agatston wird im Abschnitt 1.3.2 auf Seite 18 erläutert.

Deshalb sieht die American Heart Association Indikationen zur EBT-Untersuchung bei typischer und atypischer Angina pectoris und zum Screening bei Risikopersonen, nicht aber zum Screening der Allgemeinbevölkerung.

### 1. 3. 1 Technik der EBT

Im EBT werden in einer Kathode Elektronen auf annähernd Lichtgeschwindigkeit beschleunigt und elektronisch auf einen aus 4 Anoden, den sogenannten Tungsten Targets, bestehenden 210° Ring unterhalb des Patienten abgelenkt. Den Anoden gegenüber sind zwei feststehende Detektorenringe angeordnet, welche die entstehenden Röntgenstrahlen nach Durchlaufen des Patienten aufzeichnen und verarbeiten (Abbildung 5).

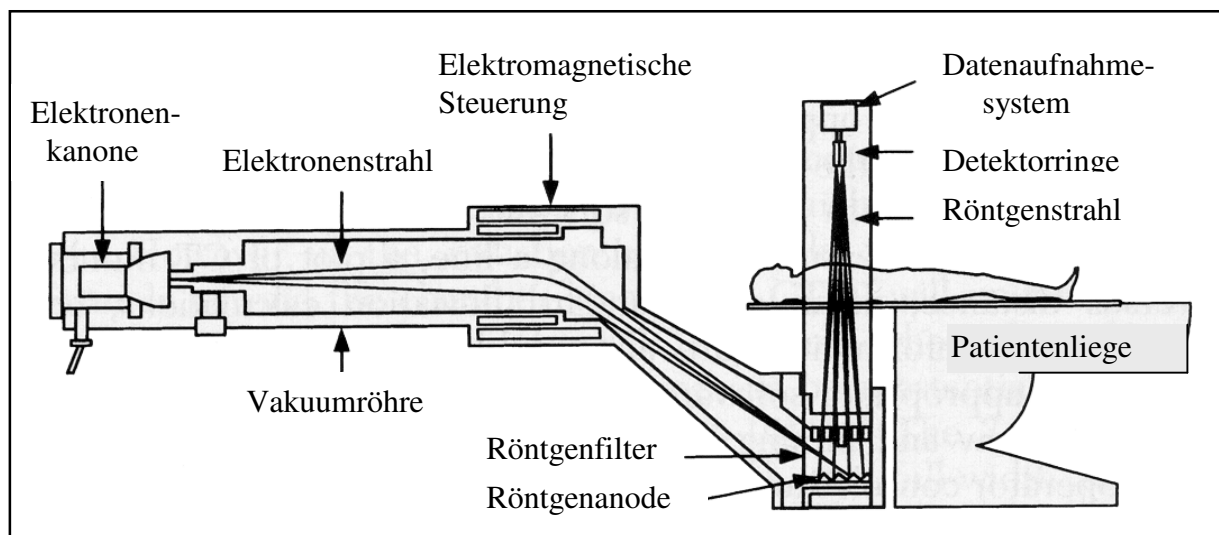


Abbildung 5. Schematischer Aufbau des EBT-Gerätes.

Die Anfertigung der Aufnahmen erfolgt EKG-getriggert in Atemanhaltetechnik. Während der Untersuchung werden die Aufnahmen kontinuierlich noch während der Aufzeichnung

weiterer Aufnahmen des Patienten verarbeitet, so dass die Untersuchungszeit nur 3 - 4 Minuten beträgt [23].

In Abhängigkeit von den Anforderungen werden die Aufnahmen im sogenannten Knochenfenster oder Weichteilfenster mit dem Vorteil der unterschiedlichen Darstellung, z.B. von Koronarkalk, Lungengewebe und koronaren Gefäßstützen, dargestellt. Wichtig ist, dass von der Strahlung das Sternum und die Brust ausgenommen werden, so dass nur 16% der Strahlung die Vorderseite des Körpers erreichen, da die Röntgenstrahlen nicht zirkulär, sondern nur um  $210^\circ$  um den Patienten abgelenkt werden. Als Strahlenbelastung werden 1,5 mSv pro Untersuchung angegeben [43, 84].

Im Verlauf der letzten 10 Jahre ist die EBT wesentlich verbessert worden. Die Schichtdicke einer Aufnahme der EBT wurde von 3 mm auf 1,5 mm reduziert und die Scan-Zeit von 300 ms auf 50 – 100 ms verkürzt.

### **1. 3. 2 Koronarkalkdetektion und Auswertung**

Neben der qualitativen Betrachtung wird eine quantitative Auswertung durchgeführt. Der Schwellenwert von 130 Hounsfield Units (HU) wird gewählt, um computergesteuert die verkalkten Strukturen des Herzens zu identifizieren. Eine Dichte über 130 HU wird als Verkalkung gewertet, deren Dichte und Fläche bestimmt wird. Auch dies geschieht halbautomatisch nach Markierung der interessierenden Region durch den Untersucher. Die Pixels mit Werten über 130 HU werden aufsummiert und mit einem Wichtungsfaktor multipliziert, der einem Röntgendichtewert zugeordnet wird. Der Faktor 1 entspricht der Röntgendichte von 130 - 199 HU, 2 = 200 - 299 HU, 3 = 300 - 399 HU, 4 > 399 HU. Die Multiplikation des Flächenwertes mit dem Wichtungsfaktor ergibt den EBCT-Kalk-Score, dessen Berechnung von Agatston eingeführt wurde [1]. Der Wichtungsfaktor ist eine Zahl ohne Einheit. Auch der EBCT-Kalk-Score ist in der Literatur ein dimensionsloser Wert ohne zugehörige Einheit.

Die Auswertung benötigt etwa 15 Minuten, so dass nach 20 Minuten die ganze Untersuchung einschließlich Befundung abgeschlossen ist. Neuere Hard- und Software hat die Zeiten weiter verkürzt.

Da die Gefäße in einem frühen Stadium einem Remodeling unterworfen sind, d. h. eine Ausdehnung des Gefäßes bei Zunahme der Plaquegröße zeigen, treten aufgrund dieses Kompensationsmechanismus Lumeneinengungen meist erst ab einer Plaquefläche von mehr als 40 bis 45% der gesamten Gefäßfläche auf [31]. Erst wenn dieser Kompensationsmechanismus erschöpft ist, werden Lumeneinengungen im Koronarangiogramm erkennbar [31]. Dies bedeutet auch, dass Frühstadien der

Atherosklerose, selbst wenn sie verkalkt sind, angiographisch nicht erkannt werden können. Hier können das EBT und der IVUS weiterhelfen.

Mit der Zahl der Gefäße, die signifikante Stenosen aufweisen (Ein-, Zwei- und Dreigeßßerkrankungen) nimmt auch der EBT-Score zu. So kann bei einem Score von 200 mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% eine 50%ige Koronarstenose erwartet werden [67]. Besonders hohe Scorewerte, meist von über 1000, werden bei Patienten mit Hauptstammstenose und nach länger bestehender koronarer Herzerkrankung und Bypassoperation gefunden. Die höchsten Kalkscore-Werte finden sich bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz.

## **1. 4 Koronarvaskuläre Brachytherapie und Restenose**

Bis zum Jahre 1977 stellte die Bypass-Chirurgie die einzige Revaskularisierungsmöglichkeit bei Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung dar. Andreas Grüntzig führte die perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) ein, wodurch eine minimalinvasive Alternative zur Operation bestand, die durch die Entwicklung von Koronargeßßstützen (Stents) weiter vereinfacht wurden [34].

Obwohl die Akutergebnisse der interventionellen Behandlung heutzutage mit Erfolgsraten der Beseitigung einer Stenose von weit über 90% in der Regel sehr gut sind, stellt die Rezidivstenose - oder kurz „Restenose“ - ein wesentliches Problem in der interventionellen Kardiologie dar. Nicht selten treten innerhalb des ersten Jahres nach der Behandlung erneut Beschwerden auf [9, 11, 53, 76, 80]. Häufig zeigt die Angiographie dann eine Stenose genau in dem zuvor behandelten Bereich [5, 76].

Für die Restenose verantwortliche Mechanismen sind das elastische Zurückfallen der Arterie, lokale Thrombusformation, vaskuläres Remodeling mit Schrumpfen des Gefäßes und ein überschießender restaurativer Prozess mit neointimaler Zellproliferation und Matrixsynthese [53, 76, 80]. Nach der Ballondilatation spielt die Gefäßschrumpfung und nach der Stentimplantation die Proliferation von Neointima die jeweils entscheidende Rolle.

In den letzten 15 Jahren wurde eine Vielzahl von experimentellen und klinischen Studien zur Problematik der Restenosierung nach Kathetereingriffen durchgeführt. Relativ aggressive Interventionen wie die Laserangioplastie, die direktionelle Atherektomie oder die Rotablation erzielten keine Senkung der Restenoserate [4, 89].

Auch zahlreiche Medikamente zur Verhinderung der Restenoserate wurden erfolglos getestet. Die Palette der untersuchten Stoffe reichte von Acetylsalicylsäure über Kortikoide bis hin zu manchen Zytostatika [3, 8].

Lediglich die Implantation einer Gefäßstütze (Stent) erreichte eine Reduktion der angiographischen Restenoserate und der Häufigkeit kardialer Ereignisse im Vergleich zur alleinigen Ballonangioplastie [27, 81]. Jedoch erhöhen Stents die proliferative Antwort des Gewebes auf die Intervention und es verbleibt eine Restenoserate von derzeit ca. 20 bis 30% bei konventionellen Stents.

Eine Möglichkeit zur weiteren Verbesserung der Offenheitsrate stellt die Anwendung der Strahlentherapie dar. In Tiermodellen und in klinischen Versuchen konnte die Inzidenz der Restenose innerhalb des ersten Jahres nach Intervention von über 40% auf 10 bis 20% gesenkt werden [37, 40, 48, 88].

Bei diesem Therapieansatz wird unmittelbar nach der Ballonerweiterung der Stenose (PTCA = Perkutane Transluminale Coronarangioplastie) ein zweiter Katheter an die betreffende Stelle geführt. Über diesen wird dann eine radioaktive Quelle an die zu behandelnde Position gefahren. Es wird ein Abstand von 2 mm zwischen Zentrum der Quelle und Zielgewebe angestrebt. Meist ist eine Bestrahlungsdauer von 2 bis 3 Minuten bei Verwendung eines  $\beta$ -Strahlers erforderlich. Die Bestrahlungsdauer von  $\gamma$ -Strahlern ist bedeutend länger.

Die unterschiedlichen Bestrahlungszeiten ergeben sich aus den verschiedenen Absorptionsstärken der ionisierenden Teilchen durch das Gewebe.  $\beta$ -Strahler haben eine viel geringere Reichweite bei einer maximalen Energie von ca. 1 MeV. Daher können höhere Energien der Quelle benutzt werden und rund 2 Minuten Bestrahlung reichen aus, um die therapeutische Dosis in der Adventitia zu erzielen. Diese therapeutische Dosis liegt bei 15 bis 20 Gy [75].

Die  $\gamma$ -Quanten hingegen haben eine wesentlich höhere Reichweite in diesem Energiebereich. Es muss daher eine geringere Aktivität gewählt werden, um das angrenzende gesunde Gewebe nicht zu schädigen. Dadurch wird eine längere Behandlungsdauer erforderlich. Diese ist aber unerwünscht, da der Katheter im Koronargefäß den Blutfluss vermindert, was zu einer geringeren Akzeptanz der  $\gamma$ -Strahler geführt hat.

Jedoch zieht die geringere Reichweite der  $\beta$ -Strahlung auch Probleme nach sich, insbesondere wenn positives Remodeling vorliegt. Die so erweiterten Gefäße zeigen eine größere Distanz zwischen Adventitia und Strahlenquelle. Deshalb könnte die Verwendung des intravaskulären Ultraschalls in der  $\beta$ -Strahlentherapie grundsätzlich sinnvoll sein, um solche Problemsituationen zu erkennen [68].

Ein weiterer wichtiger Aspekt stellt die Zentrierung der Strahlenquellen dar. Hierdurch konnte der Anteil der Adventitia, der die erforderliche Dosis tatsächlich erhielt, verdoppelt

werden [17].

Zwei Prozesse sind offenbar entscheidend für den gewünschten Effekt der Bestrahlung: die Verhinderung der Intimahyperplasie und die strukturelle Erweiterung der behandelten Gefäße (positives Remodeling), sofern kein Stent implantiert worden ist [94, 96].

Es stellte sich heraus, dass migrierte und aktivierte glatte Muskelzellen oder Myofibroblasten aus der Adventitia einen wesentlichen Bestandteil der Neointima bilden [96]. Scott et al. lokalisierten die proliferierenden Zellen in der Adventitia und deren Migration in die Neointima nach Angioplastie mit Hilfe der Bromdesoxyuridin-Immunhistochemie [79]. Deshalb geht man davon aus, dass die Zielzellen in der Adventitia lokalisiert sind [96, 66]. Die Bestrahlung unmittelbar nach der PTCA unterdrückt die Welle der Zellproliferation [90].

## 1.5 Ziel dieser Studie

Das erneute Auftreten einer Restenose nach einer koronarvaskulären Brachytherapie ist von der applizierten Dosis abhängig [56]. Es muss sichergestellt werden, dass im Zielbereich (Adventitia) tatsächlich die erforderliche Dosis appliziert wird. Dies kann insbesondere durch zwischen Adventitia und Strahlenquelle lokalisierten Kalk beeinträchtigt werden.

Die individuelle Zusammensetzung der Gefäßwand wird bei der derzeit praktizierten Bestrahlungsplanung hingegen ignoriert. Es ist unklar, ob im Rahmen der koronarvaskulären Brachytherapie eine individuellere Planung der Bestrahlung unter Berücksichtigung der Gewebezusammensetzung der Gefäßwand sinnvoll wäre. *Ziel der vorliegenden Arbeit* war die Untersuchung der Absorption intraluminaler  $\beta$ -Strahlung durch mehr oder weniger verkalkte Koronargefäßwände. Die dabei gewonnenen Erkenntnisse könnten Hinweise darauf liefern, ob eine individuellere Bestrahlungsplanung sinnvoll wäre.

Eine Grundvoraussetzung für die Machbarkeit einer derartig individualisierten Bestrahlungsplanung wäre, dass das Vorhandensein und Ausmaß von Gefäßverkalkungen mit Hilfe klinisch praktikabler bildgebender Techniken sicher erkannt und quantifiziert werden können. Deshalb war *ein weiteres Ziel der vorliegenden Arbeit*, die Kalkquantifizierung mit einem klinisch einsetzbaren Bildgebungsverfahren zu vergleichen und zur ermittelten Strahlungsabsorption (durch die Gefäßwand) in Beziehung zu setzen. In der klinischen Praxis scheint der intravaskuläre Ultraschall am besten dafür geeignet zu sein, die für eine individuellere Bestrahlungsplanung erforderlichen Bildinformationen zu liefern.

## **2 Material und Methoden**

### **2. 1 Verwendete Materialien**

Tabelle 1. **Verwendete Instrumente und Geräte**

<b>Instrument/Gerät</b>	<b>Name</b>	<b>Hersteller</b>
30 MHz-Katheter	UltraCross 3.2	Boston Scientific, Natick, MA, USA
40 MHz-Katheter	Atlantis SR pro 2.6	Boston Scientific, Natick, MA, USA
Rückzug Motor	Motor Pullback Device	Boston Scientific, Natick, MA, USA
IVUS-Maschine	Clear View	Boston Scientific, Natick, MA, USA
EBT-Gerät	Imatron C 150	GE Healthcare, USA

Tabelle 2. **Verwendete Computerprogramme**

<b>Programm</b>	<b>Name</b>	<b>Hersteller</b>
Digitalisierungs-Programm	MEDIS Echocardiographic Measurement System, Version 2.1	Leiden University Medical Center, Division of imaging in cooperation with MEDIS medical imaging systems, Leiden, Niederlande.
IVUS-Analyse-Programm	QCU-CMS IVUS Analytical Software Version 4.0 und 4.14	Leiden University Medical Center, Division of imaging in cooperation with MEDIS medical imaging systems, Leiden, Niederlande.
Programm zur isovolumetrischen Modulation	Volumetric imaging Modul	ScImage, Los Altos, CA, USA

### **2. 2 Untersuchungsobjekte und Präparation**

Untersucht wurden 17 Gefäßsegmente zwischen 9 und 24 mm Länge mit einem Durchmesser von 4 bis 7 mm. Diese stammten aus 10 Koronararterien von acht Verstorbenen. Die Koronarien wurden im Rahmen der klinisch indizierten Autopsie in der Abteilung für Pathologie der Universitätsklinik Essen entnommen und mit einem Skalpell präpariert. Eine dünne Schicht Fett- und Bindegewebe wurde außen belassen, um in der Ultraschalluntersuchung eine echogebende Struktur zur Abgrenzung von Media und Adventitia zu erhalten. Die Gefäße wurden in maximal 24 mm lange Stücke geteilt. Die Koronarien wurden nach der Präparation in 4%iger gepufferter Formalinlösung fixiert.

Zur Orientierung entlang des Gefäßes wurden die Präparate mit Silbernitratlösung [(2 g

$\text{AgNO}_3 + 10 \text{ ml H}_2\text{O}$ ) + (50 ml  $\text{H}_2\text{O}$  + 0,5 ml 10 N NaOH + 5 ml  $\text{NH}_4\text{OH}$ )] markiert. Ein Ende wurde angefärbt und damit als „distal“ definiert, eine Längsseite wurde mit einer schmalen Linie angefärbt und diese als „kranial“ definiert.

Die präparierten und markierten Gefäßsegmente wurden in eine mit Wasser gefüllte Wanne gegeben und mit einer Spritze wiederholt mit Wasser gespült, um im Lumen Luftleere zu erzielen. Dies ist Voraussetzung für die Anfertigung verwertbarer Ultraschallaufnahmen.

## 2.3 Anfertigung der IVUS-Aufnahmen

Auch der Ultraschallkatheter wurde mehrfach mit Wasser gespült. Anschließend wurde der Katheter durch die Öse eines Metallsockels geschoben und dann ins Gefäßlumen eingeführt. Das freie Katheterende wurde dann im zweiten Sockel verankert. So war das Gefäß durch jeweils einen Metallsockel proximal und distal flankiert, durch deren Gewicht der Versuchsaufbau fest am Boden gehalten wurde (Abbildung 6).



**Abbildung 6.** Versuchsaufbau (1): das distale Ende des Ultraschallkatheters liegt dem Gefäß von innen an und wird durch zwei Metallsockel stabilisiert.

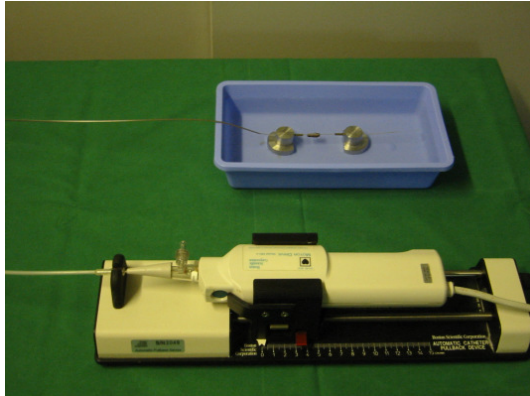
Es wurde darauf geachtet, dass das als distal markierte Ende des Präparates auch dem distalen Ende des Katheters am nächsten war. So war die Richtung des Rückzuges stets von distal nach proximal.

Der mechanische IVUS-Katheter hat eine Länge von 150 cm. An seiner Spitze befindet sich der Ultraschallkopf mit dem Bildwandler. Im Katheter rotiert der Bildwandler innerhalb einer ultraschalltransparenten Hülle. Der die rotierende Welle und den Katheter antreibende Motor befindet sich dabei im Handgriff des IVUS-Systems. Die Konstruktion des Katheters stabilisiert die Bewegung des Schallkopfes im Gefäß und erlaubt ein risikoloses Vor- und Zurückschieben des Ultraschallkopfes, der selbst keinen Kontakt mit der Gefäßwand hat.

Nachdem die Ultraschallaufnahme gestartet wurde, erfolgte nun die Eichung. Hierzu wurde eine Metallkanüle als echoreiche Struktur von außen an die kraniale Markierung des

Gefäßes gehalten. Diese wurde am IVUS-Aufnahmegerät nach 12 Uhr rotiert.

Der Ultraschallkatheter wurde an seinem proximalen Ende in das Motor Pullback Device eingespannt (Abbildung 7). Dieses Gerät garantiert eine konstante Rückzugsgeschwindigkeit entlang des Gefäßes. Dadurch wird die exakte Lokalisation von Strukturen der Gefäßwand auch in der Longitudinalebene ermöglicht, was für den Vergleich der Darstellung mit anderen Untersuchungstechniken erforderlich ist. Des weiteren lassen sich so Berechnungen durchführen, die die Längsachse der Koronarie einbeziehen.



**Abbildung 7.** Versuchsaufbau (2): das proximale Ende des Ultraschallkatheters ist in den Rückzugmotor eingespannt.

Daraufhin begann der motorisierte Pullback mit einer Rückzugsgeschwindigkeit von 0,5 mm pro Sekunde. Die IVUS-Aufnahmen wurden zur Offline-Analyse auf S-VHS Videoband aufgezeichnet.

Dieses Vorgehen wurde für jedes Gefäß nacheinander mit dem 30 MHz und dem 40 MHz IVUS-Katheter verwirklicht.

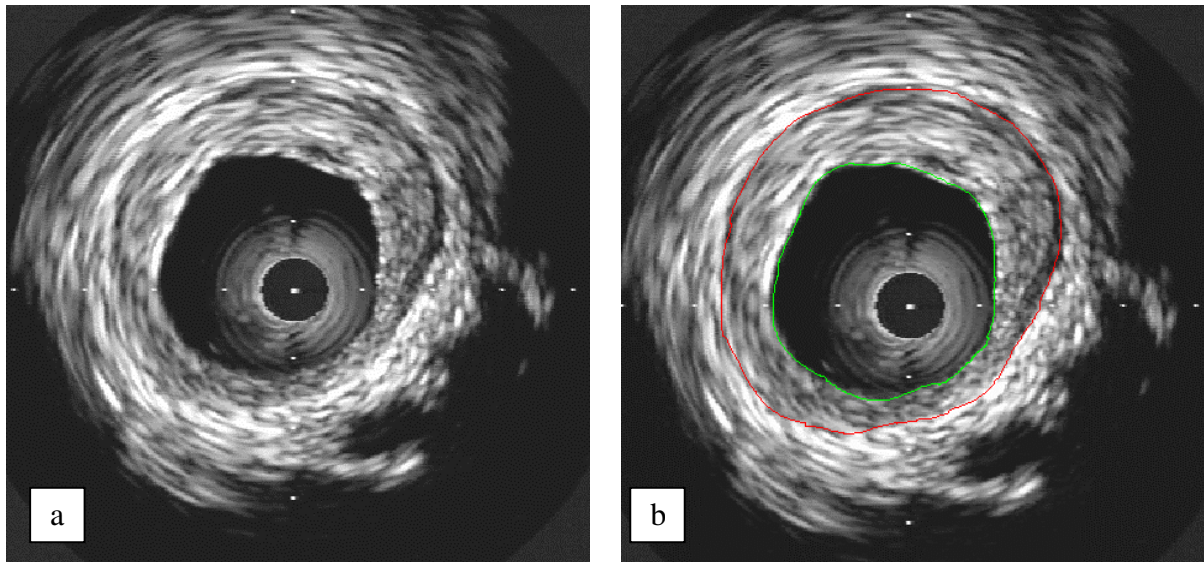
## **2. 4 Auswertung der IVUS-Aufnahmen**

Um eine exakte Auswertung der Ultraschallbilder zu gewährleisten, wurden die auf S-VHS gespeicherten Bilder digitalisiert. Der Computer wurde mit einem Videorekorder verbunden und die Aufnahmen mithilfe eines Digitalisierungsprogramms (MEDIS Echocardiographic Measurement System, Version 2.1) auf dem Rechner gespeichert.

Da der Speicherplatz pro Untersuchung vom System auf 55,5 MB begrenzt ist, mussten die Bildsequenzen in der Regel verkleinert werden. Dazu wurden bei der Digitalisierung je nach Länge des Arteriensegmentes ein oder drei Bilder übersprungen, das heißt jedes zweite oder jedes vierte Bild wurde digitalisiert. Das Videoband liefert 25 Bilder pro Sekunde, bei einer Rückzugsgeschwindigkeit von 0,5 mm pro Sekunde entsprechen also 50 Videobilder einem Millimeter. Bei den genannten Digitalisierungsraten wurde somit eine Auflösung von 25 bzw. 12,5 Bildern pro mm erreicht.

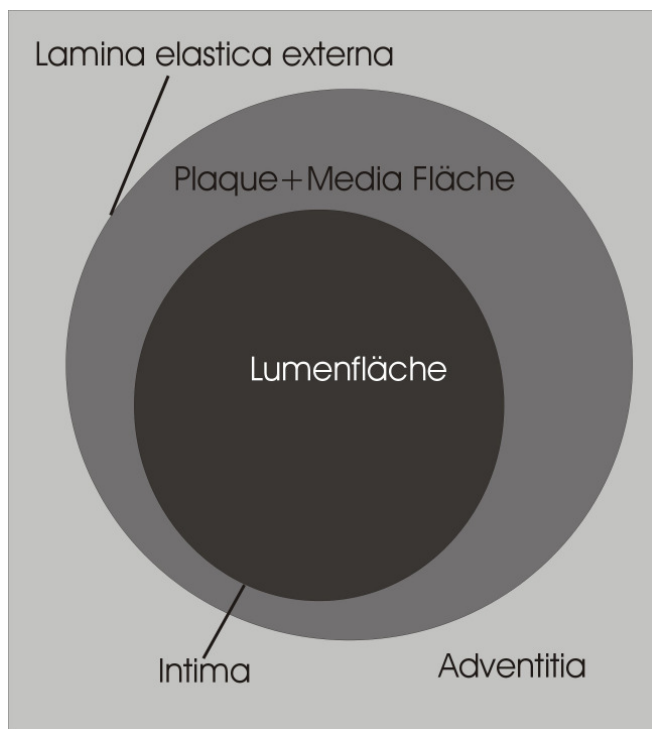


Nach der Digitalisierung wurden die Ultraschallbilder mit Hilfe des Analyseprogramms QCU-CMS abgespielt und ausgewertet. Vom Untersucher ließen sich die Grenzen zwischen Lumen und Intima sowie zwischen äußerer elastischer Membran und Adventitia auf den IVUS-Bildern identifizieren (Abbildung 8). Hierbei war die integrierte semiautomatische Konturerkennung hilfreich [92].



**Abbildung 8.** IVUS-Querschnittsbild. **a:** Nativaufnahme. **b:** mit Konturerkennung.

Anhand dieser Daten errechnete das Programm verschiedene Flächen (Abbildung 9).



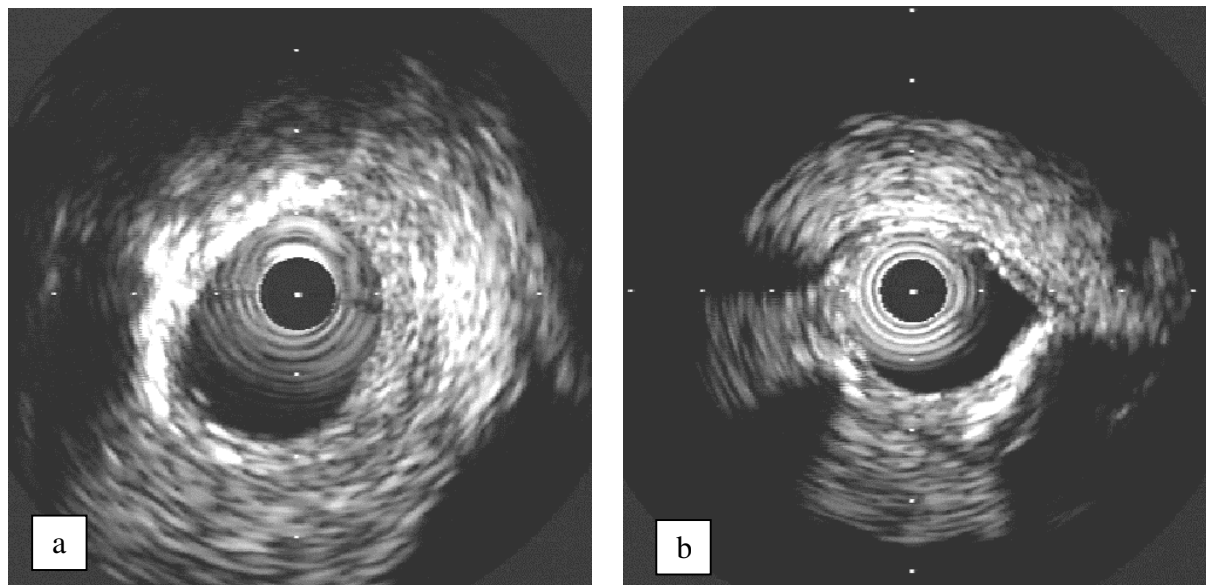
**Abbildung 9.** Schematisierter Querschnitt durch ein Koronargefäß mit den zu errechnenden Flächen.

Hierbei war in der vorliegenden Arbeit die Lumenfläche von besonderem Interesse, weil sie zur Berechnung der Kalkspange und somit der Kalkfläche dienlich war (s.u.).

Um eine einheitliche Auflösung bei der Auswertung zu erreichen, wurde im Abstand von jeweils 160 µm ein Querschnitt ausgewertet. Bei den längeren Gefäßen wurden bei der Digitalisierung 3 Bilder übersprungen, das heißt jedes 4. Bild wurde aufgezeichnet. Dies entsprach 12,5 Bildern pro mm. In diesem Fall wurde jedes 2. Bild ausgewertet, also 6,25 Bilder pro mm. Dies entsprach einem Abstand von 160 µm.

Bei der Digitalisierung der kürzeren Gefäße wurde jeweils 1 Bild übersprungen, entsprechend ergab sich bei Auswertung jedes 4. Bildes ebenfalls ein Abstand von 160 µm zwischen den gemessenen Querschnitten.

An diesen Ultraschallquerschnittsbildern wurde nun jeweils die Kalkspange ausgemessen. Makrokalzifikationen wurden identifiziert an dem hellen, echoreichen Bildsignal mit korrespondierendem Schallschatten („acoustic shadowing“) [30, 78]. Mithilfe einer Schablone wurde die Kalkspange in Winkelgrad (°) ausgemessen. Bei Vorliegen mehrerer einzelner Kalkspangen wurden diese addiert (Abbildung 10).



**Abbildung 10.** IVUS-Querschnittsbild. **a:** Eine Kalkspange von 150 °. **b:** Drei Kalkspangen, insgesamt 100 °.

Die so ermittelten Kalkspangen wurden anschließend umgerechnet von Winkelgrad (°) in eine Strecke (mm). Dazu war die Lumenfläche erforderlich. Im Kreis gilt:

$$U = 2 * \pi * r$$

$$A = \pi * r^2$$

$$\text{und somit } r = \sqrt{(A / \pi)}.$$

Letzteres lässt sich in die Umfangsberechnung einfügen:

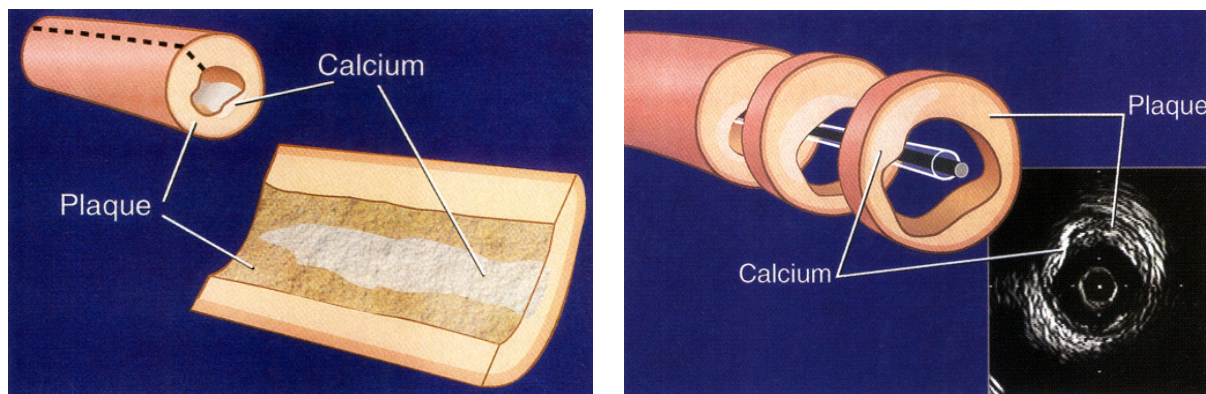
$$U = 2 * \pi * \sqrt{(A / \pi)}.$$

Hierbei ist U der Umfang, r der Radius, A die Kreisfläche.

Bei bekannter Lumenfläche A lässt sich also unter der Annahme eines annähernd zirkulären Lumens der Umfang des Lumens ermitteln. Dieser Wert multipliziert mit dem Anteil der Kalkspange an der Gesamtzirkumferenz ( $x^\circ / 360^\circ$ ) ergibt die Kalkspange k in mm:

$$k = [2 * \pi * \sqrt{(A / \pi)}] * x^\circ / 360^\circ.$$

Bei bekannter Rückzugsgeschwindigkeit lässt sich mit Hilfe der so ermittelten Kalkspange die Kalkfläche der Koronararterie abschätzen. Ähnlich der Simpson Methode, die aus einzelnen Flächen mit bekanntem Abstand ein Volumen berechnet, kann aus einzelnen Strecken mit bekanntem Abstand eine Fläche berechnet werden (Abbildung 11) [78].



**Abbildung 11.** Die Kalkfläche lässt sich errechnen als Produkt aus durchschnittlicher Kalkspange (=Breite) und dem Abstand der Kalkspangen voneinander (=Länge). Abbildung aus [78].

Im vorliegenden Fall wurde die Kalkfläche K errechnet als das Produkt aus der durchschnittlichen Kalkspange k (Mittelwert) und dem Abstand d der Kalkspangen voneinander:

$$K = k * d.$$

Die errechnete Kalkfläche entsprach dabei in der Regel nicht einer zusammenhängenden Fläche, sondern setzte sich aus mehreren Teilen zusammen (siehe Abbildung 10.b).

Für den Vergleich der im IVUS ermittelten Kalkfläche mit der Absorption wurde die Kalkfläche im Gefäß entlang einer Strecke von 4 mm errechnet. Bei dem genannten Abstand von 160  $\mu\text{m}$  zwischen den Querschnitten wurde der Mittelwert über 4 mm aus 26 Kalkspangen errechnet.

Für den Vergleich mit der Elektronenstrahltomographie wurde die Kalkfläche im gesamten Gefäß errechnet aus der durchschnittlichen Kalkspange und der Länge des Präparates.

Im Vergleich zwischen den 30 und den 40 MHz-Kathetern wurde ebenfalls mit einem Abstand von 160  $\mu\text{m}$  zwischen den Kalkspangen gearbeitet. Jedes Gefäß wurde mit 30 und 40 MHz Ultraschall aufgenommen und im oben genannten Abstand die Kalkspangen in Winkelgrad ausgemessen. Anhand charakteristischer Merkmale der Gefäße wie Gefäßabgängen oder Beginn einer Kalkspange konnte ein Abgleich in der Längsebene zwischen beiden Bildgebungen erfolgen. Die so „gematchten“ Einzelwerte einer jeden Kalkspange wurden direkt miteinander verglichen.

## 2. 5 Elektronenstrahltomographie

Für die Elektronenstrahltomographie wurde ein Imatron C 150 Scanner verwandt. Es wurden bis zu 5 Gefäßsegmente gleichzeitig in definierter Reihenfolge auf die Patientenliege gebracht und abgebildet (Abbildung 12). Die Aufnahmen wurden mit einer Scan Zeit von 100 ms und einer Schichtdicke von 3 mm angefertigt.



**Abbildung 12.** Aufnahme eines Koronarsegmentes mittels EBT. Bei 9 Uhr zeigt sich eine verkalkte Plaque, die im Gesamtgefäß 4,3  $\text{mm}^3$  ausmacht.

Eine kalzifizierte Plaque war definiert durch eine Läsion mit einer Dichte größer 130 Hounsfield Einheiten (HU) und einer Einbeziehung von zumindest drei benachbarten Pixel. Aus der Pixelzahl wurde mithilfe isovolumetrischer Interpolation auf einer NetraMD Workstation mit Volumetric imaging Modul (ScImage, Los Altos, CA, USA) das Volumen der Plaque berechnet.

## 2. 6 Koronarvaskuläre Brachytherapie / Absorption

Die Messungen zur Absorption ionisierender Strahlung durch die Arterien wurden durch den Physikdiplomanden Herrn E. Hoff (Fachbereich Physik der Universität Dortmund) und den Diplomphysiker Herrn C. Wilke (Strahlenphysik der Universitätsklinik Essen) in einer

Kooperation mit der Kardiologischen Abteilung der Universitätsklinik Essen vorgenommen. Es wurden 12 der 17 Gefäßsegmente untersucht, und zwar die Gefäße 1 bis 12.

### **2. 6. 1 Prinzip der Messung**

Die Untersuchungen wurden mit dem Plastiksintillator System BC-400 durchgeführt. Die Messung der absorbierten Energie beruht auf den fluoreszierenden und lumineszierenden Prozessen der Plastiksintillatoren. Durch die ionisierende Strahlung wird ein szintillierendes Material (p-Terphenyl) angeregt, welches daraufhin ultraviolettes Licht abstrahlt.

Ein zweiter Stoff (POPOP = 1,4-Bis-[2-(5-Phenyloxazolyl)]-Benzen) absorbiert dieses Licht und sendet Strahlung im optischen Bereich aus. Diese verlässt den Szintillator und wird auf einen Photomultiplier geleitet. Hier erzeugt das Licht über den Photoeffekt Elektronen, die verstärkt werden und in ein messbares elektrisches Signal umgewandelt werden. Da die Menge des vom szintillierenden Stoff abgestrahlten Lichtes proportional zur Energie und Anzahl der ionisierenden Teilchen ist, ist auch der gemessene Detektorstrom proportional zur deponierten Energie des Strahlungsfeldes [29].

### **2. 6. 2 Strahlenquelle**

Es wurde als  $\beta$ -Strahlenquelle das Beta-Cath System der Firma Novoste benutzt. Hier wird über einen Katheter mit einem Durchmesser von 7 F (ca. 2,3 mm) ein Quellenzug manuell mit Wasserdruck an die gewünschte Stelle gefahren. Begrenzt wird der Zug durch zwei Goldmarker an den Enden, welche bei der klinischen Anwendung leicht im Angiogramm erkannt werden können.

Die radioaktiven Elemente befinden sich in einem geschlossenen Wasserkreislauf. Dieser besteht aus dem Aufbewahrungsbehälter und dem Katheter, welcher im Inneren drei Röhren aufweist. Eine dieser Röhren beinhaltet die Strahlenquelle und ist am Ende mit einer weiteren verbunden, so dass über den Wasserkreislauf die Quelle bewegt werden kann. In der dritten Röhre befindet sich der Führungsdraht.

Die Strahlenquelle ist in Seeds angeordnet, welche aus einer Strontium-Keramik bestehen und von einer Stahlschicht umhüllt sind. Sie sind 2,5 mm lang und haben einen Durchmesser von 0,64 mm. Die Strahlung entsteht durch das in der Keramik enthaltene  $^{90}\text{Strontium}/^{90}\text{Yttrium}$ , welches in zwei Stufen zerfällt. Zuerst erfolgt ein  $\beta$ -Zerfall, hierbei geht  $^{90}\text{Strontium}$  in das Nuklid  $^{90}\text{Yttrium}$  über. Im zweiten Schritt erfolgt wieder ein  $\beta$ -Zerfall von  $^{90}\text{Yttrium}$  zu  $^{90}\text{Zirkonium}$ . Die maximalen Energien der emittierten Elektronen betragen für die beiden Prozesse  $E_{\text{max}} = 0,546 \text{ MeV}$  bzw.  $E_{\text{max}} = 2,282 \text{ MeV}$ . Der Hersteller gibt für den 40 mm Quellenzug eine Aktivität von 2,08 GBq und eine Dosisleistung von 8,5 Gy/min an.

### 2. 6. 3 Versuchsaufbau

In dem Messaufbau wurde der Katheter mit der Strahlenquelle senkrecht zur Wasseroberfläche eingespannt und mit einem Schrittmotor um seine Achse gedreht. Von horizontal wurde der Detektor an das Gefäß herangefahren. Der Detektor registrierte die Dosis im Wasser, und es wurde die Dosis an derselben Position mit und ohne Arterie im Strahlengang miteinander verglichen. Aufgrund der Geometrie der Apparatur war nur eine Messung in einem Winkelbereich von ca. 270 ° möglich.

Aufgrund verschiedener Schwankungen wurde die gleiche Dosisverteilung viermal aufgenommen.

Zunächst wurde die Dosisverminderung an einem nichtverkalkten Gefäß untersucht, um so die Absorption allein durch das normale Gewebe zu errechnen. Es ergab sich eine durchschnittliche Verminderung der Dosis in Wasser mit und ohne dazwischen befindlicher Arterie von 3 – 5%. Weil bei diesem Pro Gefäß die Media recht kräftig ausgeprägt war, wurde bei den üblichen Koronarien von einer maximalen Abschwächung von 3% ausgegangen.

Die Koronarien wurden nacheinander auf den Katheter gesetzt und die Absorption der Strahlung gemessen. Als Abstand zwischen den Messpunkten wurde in Längsrichtung 2 mm und in Drehrichtung 9° gewählt. Der Abstand zwischen Katheter und Detektor betrug 3 mm.

### 2. 6. 4 Auswertung

Die Rohdaten, die uns von den Physikern zur Verfügung gestellt wurden, enthielten die Werte des Detektorstroms in Wasser mit und ohne Arterie. Wie oben erwähnt, erfolgte in Längsrichtung alle 2 mm und in Drehrichtung alle 9° eine Messung, über einen Messbereich von ca. 270°. Insgesamt lagen 3460 Werte vor. Hieraus errechneten wir die Absorption in % nach folgender Formel:

$$\text{Absorption [\%]} = (1 - \text{Detektorstrom mit Arterie} / \text{Detektorstrom ohne Arterie}) * 100$$

Beispiel: Gefäß Nr. 12, Längsposition 2 mm, Drehwinkel 162°. Der Detektorstrom ohne Arterie betrug 0,0465 Ampere, mit Arterie an der gleichen Stelle 0,0324 Ampere. Die Absorption beträgt:  $(1 - 0,0324 / 0,0465) * 100 = 30,3\%$ .

Nun wurde die durchschnittliche Absorption für diese Längsposition (z.B. 2 mm) berechnet. Hierzu wurde der Mittelwert der Absorptionen an den verschiedenen Drehwinkeln (9°, 18° etc.) gebildet.

Die Werte der drei benachbarten Längspositionen wurden gemittelt, z.B. durchschnittliche Absorption bei 0 mm, bei 2 mm und bei 4 mm. Dieses Ergebnis repräsentierte dann die durchschnittliche Dosisverminderung auf einer Strecke von 4 mm. Die Werte wurden mit der im IVUS ermittelten durchschnittlichen Kalkspange entlang 4 mm verglichen. Hierzu verwandten wir die 40 MHz Aufnahmen.

## **2. 7 Statistische Analysen**

Die statistischen Untersuchungen umfassten neben dem t-Test nach Student lineare Regressionsanalysen. Ein  $p < 0,05$  wurde als signifikant betrachtet. Kontinuierliche Parameter wurden angegeben als Mittelwert  $\pm$  1 Standardabweichung.

### 3 Ergebnisse

Die Tabelle 3 gibt einen ersten Überblick über einige wesentliche Messergebnisse. Die Daten beziehen sich jeweils auf das gesamte Gefäß, sind also entweder das arithmetische Mittel der Einzelwerte (z.B. Kalkspange) oder die Summe einzelner Werte (z.B. Volumen der verkalkten Plaque im EBT).

Gefäß	Kalkspange 40 MHz [°], Mittelwert	Kalkspange 30 MHz [°], Mittelwert	Kalkfläche 40 MHz [mm²], Summe	Absorption [%], Mittelwert	Kalkvolumen EBT [mm³], Summe
1	136,5	127,3	59,4	15,4	344,9
2	68,3	61	19,1	15,9	103,6
3	62,1	55,1	12,7	11,7	157,3
4	93,9	85,4	38,8	3,3	161,4
5	36	32,1	20,5	3,3	128,4
6	60,8	55,6	10	6,8	109
7	79,2	78,3	18,2	8,6	86,6
8	0	0	0	0,9	21
9	153,3	150,4	31,9	7,9	147,9
10	141,8	139,1	30,4	6,1	183
11	227,4	225,4	32,0	6,5	57,3
12	6,1	6,2	1,5	13,8	1,3
13	0	0	0	n.d.	4,3
14	0	0	0	n.d.	0
15	0	0	0	n.d.	0
16	0	0	0	n.d.	0
17	0	0	0	n.d.	0

**Tabelle 3.** Übersicht einiger Ergebnisse für die Gesamtgefäße. „n.d.“ = nicht durchgeführt. Weitere Erläuterungen im Text.

In den weiteren Vergleichen wurden jedoch teilweise deutlich feinere Abstufungen gewählt, wie im Methodikteil dargelegt.

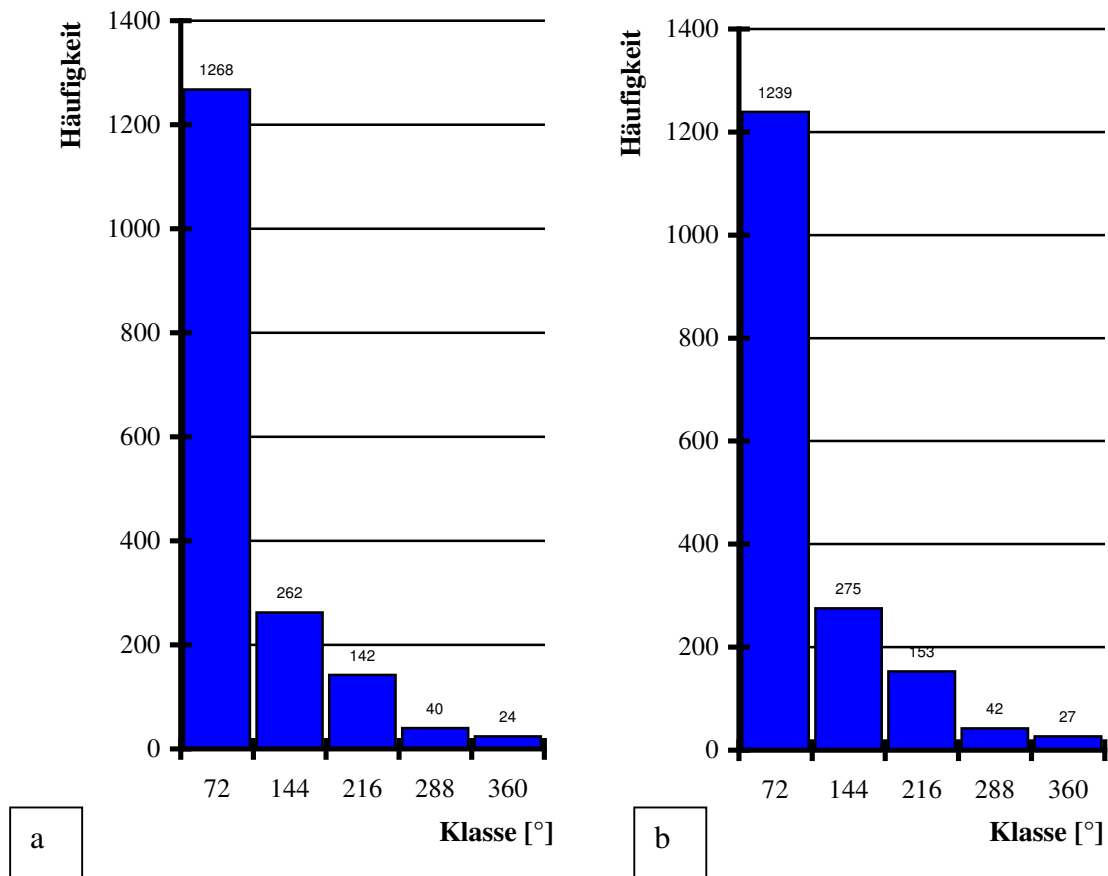
#### 3. 1 Intravaskulärer Ultraschall

Es wurden bei den Gefäßen Kalkspangen zwischen 0° und 360° beobachtet. Bei Vorliegen von 17 Gefäßsegmenten und einem Intervall von 160 µm zwischen den Messungen ergaben sich jeweils 1736 ausgewertete Bilder für beide IVUS-Untersuchungen.

Insgesamt fand sich eine durchschnittliche Kalkspange von 47° (+/- 73°) bei den 30 MHz und von 49,5° (+/- 75,1°) bei den 40 MHz Aufnahmen.

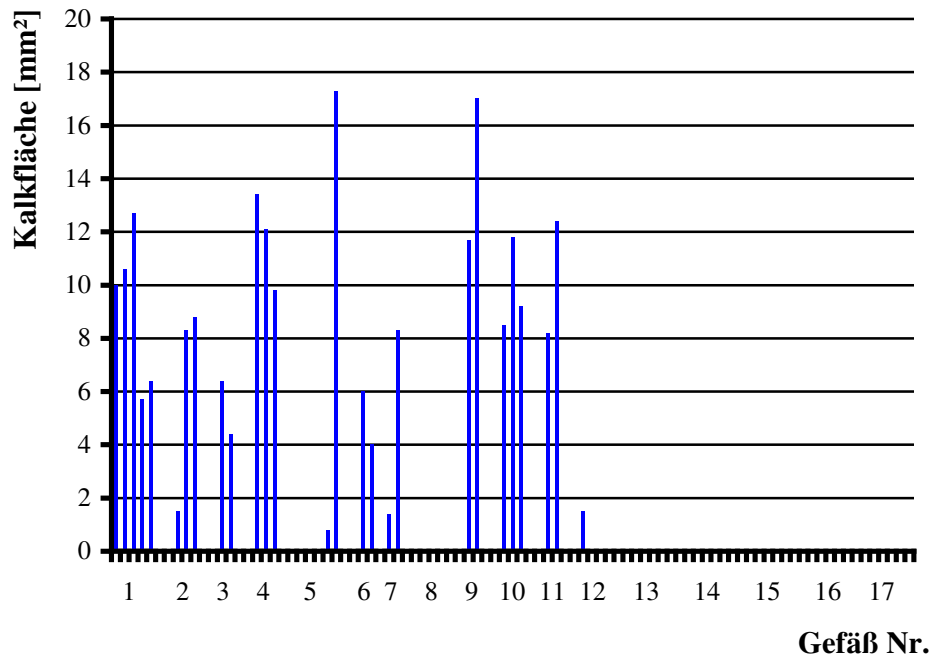
Weil einige kalkfreie Gefäße Teil des Untersuchungsgutes waren, war der Modalwert (der am häufigsten aufgetretene Wert) 0°. Dies spiegelt auch das Histogramm (Abbildung 13) wieder.





**Abbildung 13.** Histogramm der Kalkspangen in den 30 MHz (a) und 40 MHz (b) IVUS-Aufnahmen. Auf der Abszisse finden sich die Klassen der Kalkspangen nach ihrer Ausdehnung in Winkelgrad. Angegeben ist jeweils der Maximalwert der Klasse. Die y-Achse zeigt die Häufigkeit des Auftretens dieser Klassen an.

Aus den eindimensionalen Kalkspangen wurden mit Hilfe der Rückzugsgeschwindigkeit die zweidimensionalen Kalkflächen errechnet. In Abbildung 14 sind die Kalkflächen entlang 4 mm aufgeführt, die später der gemessenen Absorption gegenübergestellt wurden.



**Abbildung 14.** Ausprägung der Kalkflächen entlang 4 mm bei den einzelnen Gefäßen. Je nach Länge der Gefäße sind 2 bis 6 Werte aufgeführt. Die Gefäße 13 bis 17 zeigten keine Verkalkung.

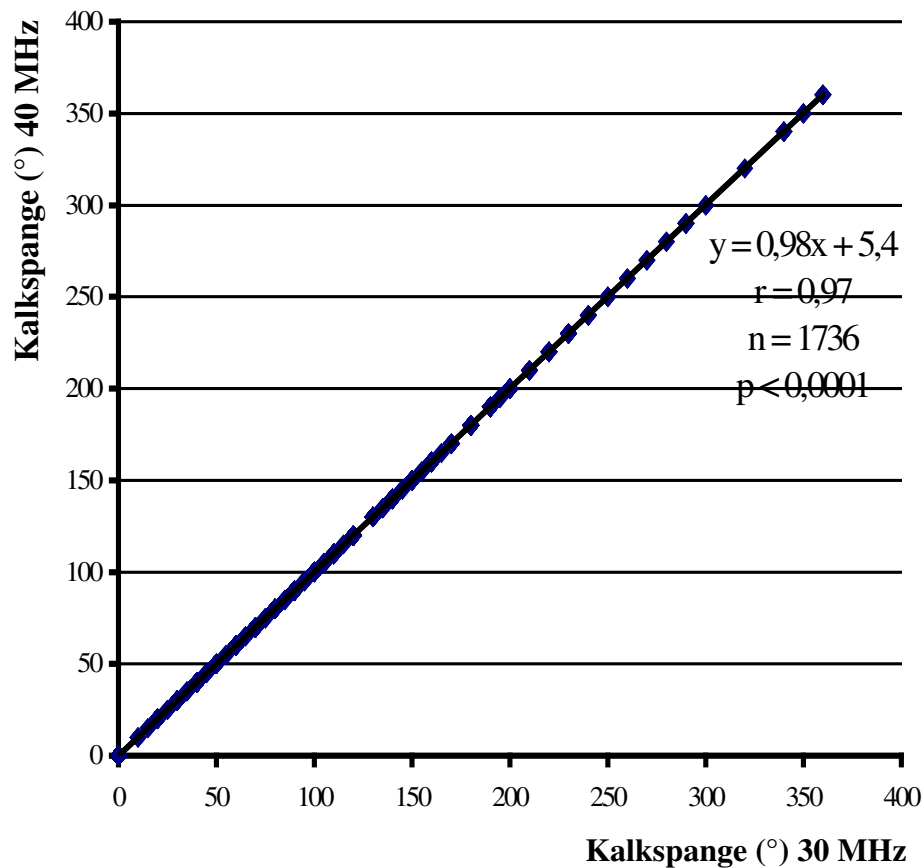
Für die Kalkflächen im gesamten Gefäß ergaben sich Werte von 0 bis 59 mm<sup>2</sup> (s. Tabelle 3), das arithmetische Mittel lag bei 16,1 mm<sup>2</sup> (+/- 17,6 mm<sup>2</sup>).

### 3. 2 Vergleich verschiedener Ultraschallfrequenzen

Es wurden die gemessenen Kalkspangen der 30 MHz IVUS-Aufnahmen mit denen der 40 MHz IVUS-Aufnahmen verglichen. Eine möglicherweise vorliegende Kalkspange wurde in Winkelgraden angegeben.

Wie bereits erwähnt, fand sich eine durchschnittliche Kalkspange von 47° (+/- 73°) bei den 30 MHz und von 49,5° (+/- 75,1°) bei den 40 MHz Aufnahmen (n.s).

Die Abbildung 15 stellt die Werte für die Kalkspangen in den 30 und 40 MHz – Aufnahmen gegenüber, und zwar die jeweiligen Werte an der exakt gleichen Lokalisation.



**Abbildung 15.** Vergleich 30 MHz und 40 MHz. Auf der x-Achse sind die in den 30 MHz Ultraschallaufnahmen ermittelten Kalkspangen in Grad aufgetragen, auf der y-Achse die entsprechenden Werte in den 40 MHz Bildern. Verglichen wurden jeweils die Bilder der exakt gleichen Lokalisation.

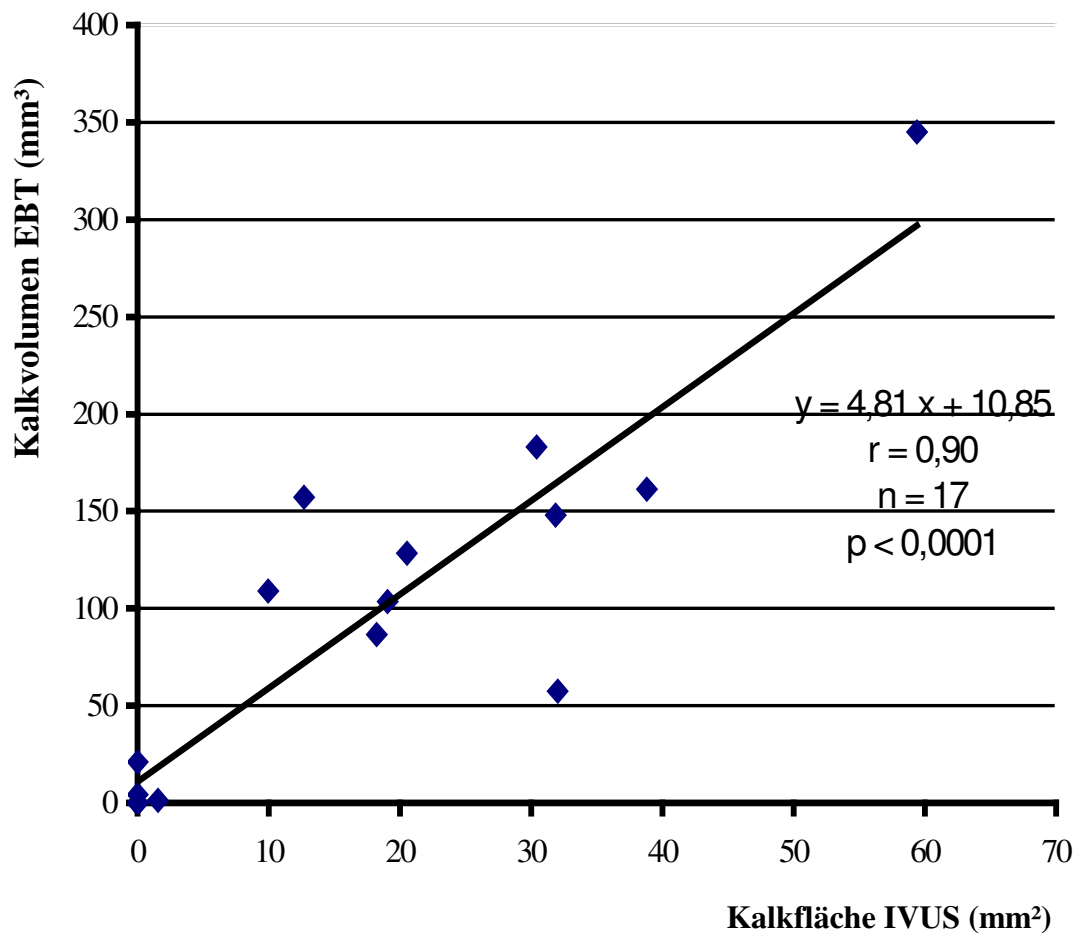
1736 Werte pro Verfahren und entsprechend viele Messpunkte wurden verwendet. Es fand sich eine hochsignifikante Korrelation zwischen beiden Messungen.

### 3. 3 Elektronenstrahltomographie

In der Elektronenstrahltomographie wurden für die Volumina der verkalkten Plaque Werte von 0 bis 345 mm<sup>3</sup> errechnet (s. Tabelle 3), das arithmetische Mittel lag bei 88,6 mm<sup>3</sup> (+/- 94,2 mm<sup>3</sup>).

### 3. 4 Vergleich EBT mit IVUS

Abbildung 16 zeigt die Gegenüberstellung der im IVUS ermittelten Kalkfläche mit dem in der EBT errechneten Kalkvolumen.

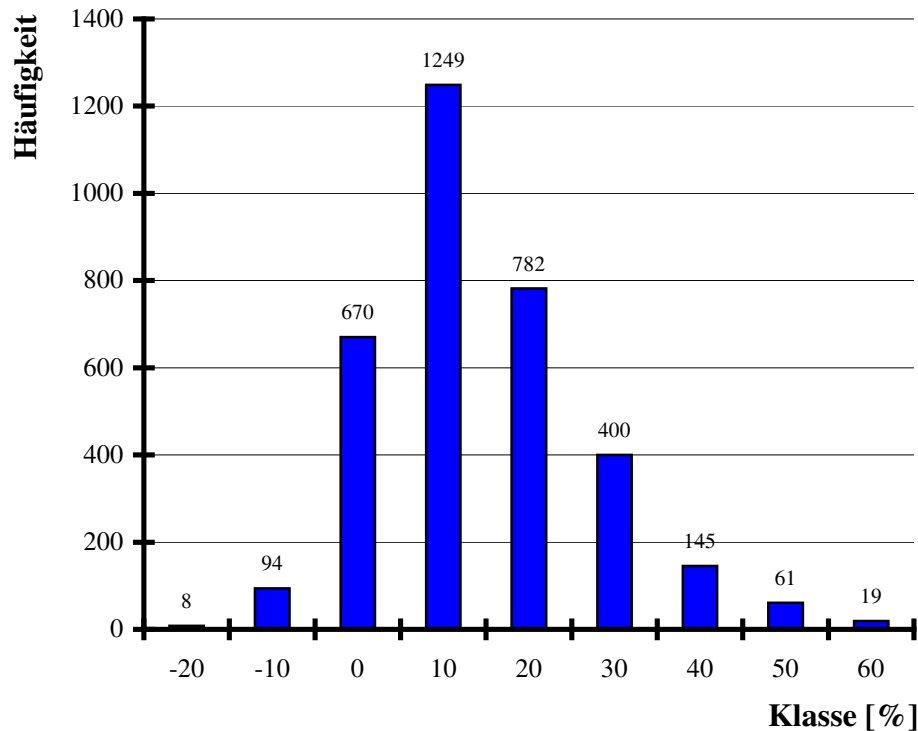


**Abbildung 16.** Gegenüberstellung der Kalkermittlung mit dem IVUS und der EBT. Auf der Abszisse findet sich die mit dem IVUS (40 MHz) ermittelte Kalkfläche jedes gesamten Gefäßes. Die y-Achse zeigt das Kalkvolumen für jedes Gefäß, errechnet aus den Daten der Elektronenstrahltomographie.

Gemessen wurden hier jeweils die gesamten Gefäße, so dass das Diagramm auf 17 Datenpaaren basiert.

### 3. 5 Absorption

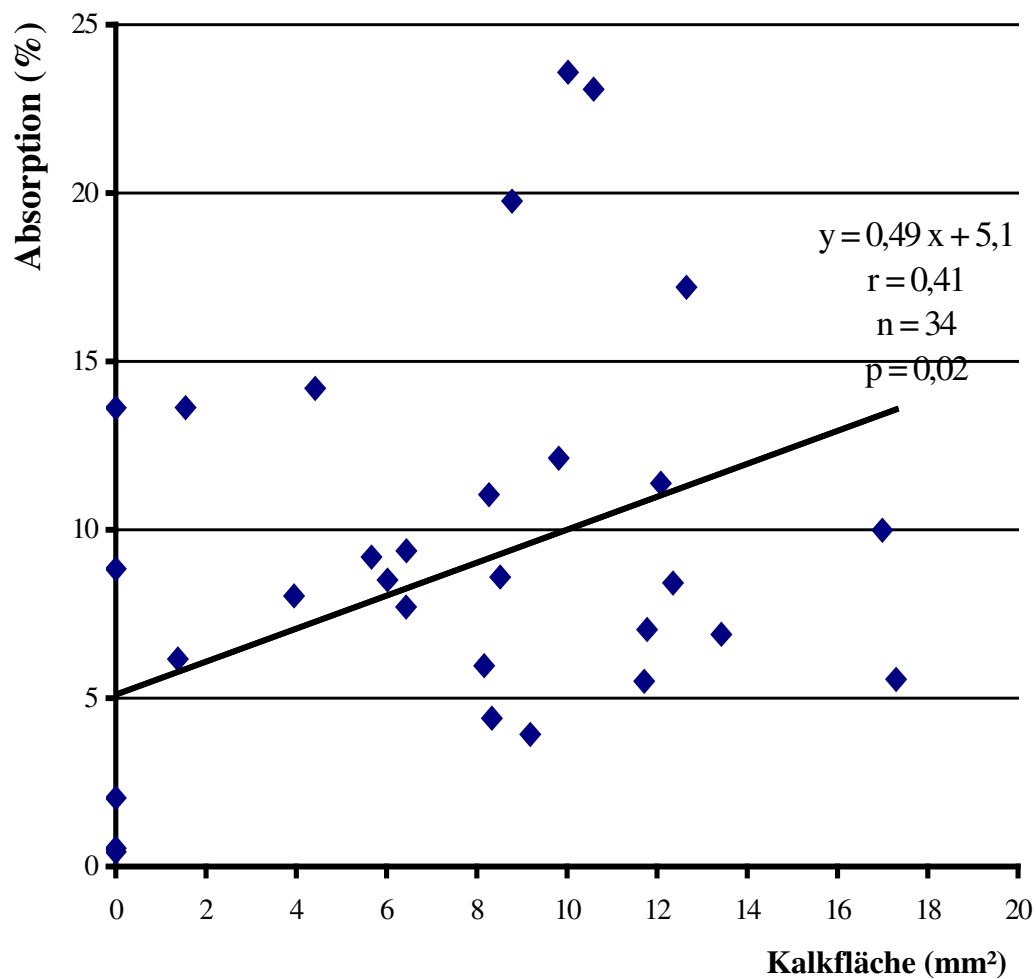
In den Einzelmessungen ergaben sich unterschiedliche Abschwächungen der  $\beta$ -Strahlung bis maximal 55%. Das arithmetische Mittel aller Werte betrug 9,2% (+/- 12,5%). Das Histogramm (Abbildung 17) zeigt die Häufigkeit der ermittelten Werte.



**Abbildung 17.** Histogramm der Absorptionen. Auf der Abszisse sind die Klassen aufgetragen, sie zeigen jeweils den Maximalwert der Klasse. Die y-Achse zeigt die Häufigkeit der Werte an.

### 3. 6 Vergleich der Kalkfläche (IVUS) mit der Absorption

In Abbildung 18 wurden die mit dem intravaskulären Ultraschall ermittelten Kalkflächen gegen die Absorption aufgetragen. Die Daten beziehen sich jeweils auf die identische Strecke von 4 mm entlang eines Gefäßes. Für den IVUS wurde die Kalkfläche entlang des 4 mm langen Abschnittes errechnet; für die Absorption wurde die durchschnittliche Abschwächung der  $\beta$ -Strahlung (%) in diesem Abschnitt angegeben.



**Abbildung 18.** Vergleich der Kalkfläche mit der Absorption. Auf der x-Achse ist die mit dem IVUS ermittelte Kalkfläche (40 MHz) entlang einer Strecke von 4 mm aufgetragen. Die y-Achse zeigt die an der identischen Strecke ermittelte durchschnittliche Absorption der  $\beta$ -Strahlung.

34 Datenpaare bildeten die Grundlage für dieses Diagramm. Es fand sich eine signifikante ( $p = 0.02$ ) lineare Beziehung zwischen beiden Parametern mit einer deutlichen Streuung.

## **4 Diskussion**

Die Bestrahlungsplanung der vornehmlich in der Onkologie eingesetzten Strahlentherapie hat das Ziel, eine möglichst exakte therapeutische Dosis an ein Zielgewebe zu verabreichen und gleichzeitig das Risiko von Nebenwirkungen oder Spätfolgen der Behandlung zu minimieren. Bei der Bestrahlungsplanung im Rahmen der koronarvaskulären Brachytherapie werden die physikalischen Eigenschaften der Strahlungsquelle und der (abgeschätzte) Abstand der Strahlungsquelle zur Gefäßwand berücksichtigt. Die individuelle Zusammensetzung der Gefäßwand wird bei der derzeit praktizierten Bestrahlungsplanung hingegen ignoriert.

Es ist unklar, ob im Rahmen der koronarvaskulären Brachytherapie eine individuellere Planung der Bestrahlung unter Berücksichtigung der Gewebezusammensetzung der Gefäßwand sinnvoll wäre. *Ein Ziel der vorliegenden Arbeit* war die Untersuchung der Absorption intraluminaler  $\beta$ -Strahlung durch mehr oder weniger verkalkte Koronargefäßwände. Die dabei gewonnenen Erkenntnisse könnten Hinweise darauf liefern, ob eine individuellere Bestrahlungsplanung grundsätzlich sinnvoll wäre. Eine Grundvoraussetzung für die Machbarkeit einer derartig individualisierten Bestrahlungsplanung wäre, dass das Vorhandensein und das Ausmaß von Gefäßverkalkungen mit Hilfe einer klinisch einsetzbaren bildgebenden Technik sicher erkannt und quantifiziert werden könnten. Der IVUS scheint am ehesten dazu geeignet zu sein, in der klinischen Praxis die für eine individuellere Bestrahlungsplanung erforderlichen Bildinformationen liefern zu können. Deshalb war es *ein weiteres Ziel der vorliegenden Arbeit*, die Kalklast eines Gefäßes im IVUS zur ermittelten Strahlungsabsorption (durch die Gefäßwand) in Beziehung zu setzen.

Vor dem Hintergrund der dargelegten Ziele wurden in der vorliegenden Studie postmortem 17 isolierte menschliche Koronargefäßsegmente untersucht. Dabei wurde die Absorption von  $\beta$ -Strahlung ermittelt und eine Kalkquantifizierung mit dem intravaskulären Ultraschall und der Elektronenstrahltomographie vorgenommen.

### **4. 1 Gefäßverkalkungen im IVUS**

Intravaskuläre Ultraschalluntersuchungen sind im Rahmen der Diagnostik und invasiven Behandlung der koronaren Herzkrankheit von Bedeutung. Der IVUS ermöglicht die Erkennung verkalkter und unverkalkter Koronarplaques und gilt dabei in vivo als Goldstandard der invasiven Bildgebung [22]. Der IVUS hat sich in der klinischen Anwendung als nützlich erwiesen [18] und gestattet auch in vitro im Rahmen

wissenschaftlicher Untersuchungen an isolierten humanen Gefäßen wertvolle Einblicke [49, 55, 83]. Messungen der Dimensionen von Lumen und Plaque können mit großer Genauigkeit und hoher Reproduzierbarkeit entweder manuell oder mit Computerunterstützung vorgenommen werden [92].

Während die Gewebsdifferenzierung unverkalkter Plaques mit Hilfe des konventionellen IVUS nur sehr eingeschränkt möglich ist, können mit IVUS Verkalkungen mit einer hohen Genauigkeit und einer Sensitivität von bis zu 95% nachgewiesen werden, da sie mit einer charakteristischen „Schallauslöschung“ hinter der Kalkscholle einhergehen. Der Ultraschall wird an der obersten Schicht der Verkalkung weitgehend reflektiert, wodurch der Kalk sehr hell dargestellt wird und mit dem IVUS die Länge und Breite einer Verkalkung gut vermessen werden können. Distal der obersten Schicht sind dann jedoch kaum noch Ultraschallwellen vorhanden und es entsteht die Schallauslöschung (auch Kalkschatten genannt), selbst wenn tatsächlich auch in der Tiefe noch verkalkte Areale vorliegen. Durch das Unvermögen des IVUS, die Tiefe einer Kalkspange genau zu ermitteln, ist der IVUS nur für die Messungen der *oberflächlichen* Kalkschicht in Form von Kalkspangen geeignet. Auch die Berechnung von Kalkflächen bei bekannter Geschwindigkeit des IVUS-Rückzugs hat sich bewährt [78]. Nur Mikroverkalkungen entgehen dem IVUS meist, da hier in der Regel der Kalkschatten fehlt [46].

Die in der vorliegenden Arbeit mit dem IVUS ermittelten Kalkspangen umfassten das gesamte Spektrum möglicher Winkelgrade von 0° bis 360°. Messungen der Kalkspangen mit zwei verschiedenen IVUS-Kathetern (30 MHz vs. 40 MHz) erbrachten fast identische Resultate.

Ähnliche Ergebnisse berichteten Scott et al., die 17 isolierte humane Koronararterien postmortem mittels IVUS untersuchten und Kalkspangen von 0° bis 315° beschrieben [78]. Der Winkelgrad der Kalkspangen betrug in jener Studie durchschnittlich 49,8° und in der vorliegenden Arbeit 47° bzw. 49,5° (jeweils für 30 MHz bzw. 40 MHz IVUS). In der Studie von Scott et al. wurden absichtlich Gefäße mit stark variierenden Kalkspangen ausgewählt, während wir keine Vorauswahl trafen.

Eine Arbeit von Beckman et al. legt nahe [7], dass im kardiologischen Patientengut in vivo die Kalkspangen möglicherweise etwas geringer ausgeprägt sind als in den postmortalen Gefäßen der vorliegenden Arbeit und der Untersuchung von Scott et al.. Dabei untersuchten Beckman et al. in vivo Patienten mit Angina pectoris und akutem Myokardinfarkt und fanden dort im Mittel einen Kalkspangenwinkel von 32° bei Patienten mit stabiler Angina pectoris, von 15° bei instabiler Angina pectoris und von 10° bei akutem Myokardinfarkt. Obgleich



Kalkdepots auch bei der Pathogenese der Plaqueruptur eine Rolle spielen, wird bei Patienten mit stabiler Angina pectoris anscheinend die Plaque durch Verkalkungen eher stabilisiert, während der Lipidkern die destabilisierende Komponente darstellt [42].

## **4. 2 Gefäßverkalkungen im EBT**

Die nichtinvasive Elektronenstrahltomographie hat ihren besonderen klinischen Stellenwert in der Erkennung von Kalk zur Risikostratifizierung im Hinblick auf das Vorhandensein und den Ernst einer koronaren Herzerkrankung. Die Sensitivität und Spezifität des EBT für die Erkennung von Koronarkalk in vivo ist hoch [6]. Im Gegensatz zur konventionellen Computertomographie findet keine mechanische Umkreisung des Patienten statt, sondern der Elektronenstrahl umfährt die kreisförmige, Röntgenstrahlen aussendende Anode [23]. So sind sehr schnelle Aufnahmen des sich bewegenden Herzens möglich, die sogar in koronarangiographisch normalen Gefäßen den Nachweis einzelner verkalkter Plaques gestatten [6], was den Wert des Verfahrens im Rahmen des Screening von Risikopersonen bedingt [23]. Nicht nur die elektronenstrahltomographische Untersuchung von Patienten in vivo, sondern auch die in vitro Bildgebung isolierter Koronararteriensegmente – wie auch in der vorliegenden Arbeit durchgeführt – hat sich in früheren Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen bewährt [35].

Das im Rahmen der vorliegenden Arbeit mit dem EBT ermittelte Kalkvolumen zeigte eine gute Korrelation mit der IVUS Kalkfläche ( $r = 0,90$ ). Dies stimmt gut mit den Ergebnissen früherer Untersuchungen überein [35]. Wegen des oben bereits diskutierten Unvermögens des IVUS, die Tiefe einer Kalkspange genau zu ermitteln, kann der IVUS die Kalkmenge in der Gefäßwand nur grob abschätzen [35]. Deshalb ist eine bessere Übereinstimmung der beiden Techniken IVUS und EBT nicht zu erwarten.

In vivo wurde bereits in früheren Studien mit direktem Vergleich von EBT und IVUS eine recht gute Übereinstimmung beider Techniken hinsichtlich der Kalkdetektion beschrieben. In rund zwei Drittel aller Koronarsegmente, die im IVUS Plaquebildung zeigten, fand sich auch Koronarkalk [6]. Die Topographie und Ausdehnung der koronaren Atherosklerose konnte mit dem EBT in vivo mit guter Genauigkeit dargestellt werden, und die Anzahl der Koronarsegmente mit Plaquebildung im IVUS und die Anzahl der Koronarsegmente mit Kalknachweis im EBT zeigten eine annähernd lineare Beziehung [6]. Insgesamt ist die Korrelation von Kalk- und Plaquevolumen für individuelle Plaques schwächer als für einzelne Gefäßsegmente [69].

### **4. 3 Strahlungsabsorption und Kalkgehalt der Koronargefäßwand**

Die Absorption der Strahlung durch die zwischen der intraluminalen Strahlenquelle und der Adventitia gelegenen Gefäßwand könnte bedeutsam sein, da sie die Strahlung abschwächt und somit die Dosis im Zielvolumen – der plaquenahen Adventitia – vermindert. Das Ausmaß der Absorption ist um so ausgeprägter, je höher die Dichte des Gewebes der Gefäßwand ist. Der Verkalkung (Gewebe mit hoher Dichte) der Gefäßwand kommt dabei also eine besondere Bedeutung zu.

In der vorliegenden Untersuchung wurden Koronargefäßsegmente mit unterschiedlich stark ausgeprägten Verkalkungen untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Absorption der Strahlung in mehreren Gefäßsegmenten mehr als 10% betrug. Bei den punktuellen Absorptionsmessungen fand sich sogar in Einzelfällen eine Absorption von mehr als 50%. Zwar fand sich eine lineare Beziehung zwischen der mit IVUS ermittelten Kalkfläche und der Absorption, doch bestand eine beträchtliche Streuung der Messwerte.

Diese Streuung erklärt sich vornehmlich durch das Unvermögen des IVUS, die Tiefe einer Kalkspange zu messen. So können unter gleich großen oberflächlichen Kalkschichten (Spangen oder Flächen) unterschiedlich große Kalkdepots liegen, obgleich der Gesamtkalkgehalt eines Gefäßes – wie der Vergleich der IVUS und EBT Untersuchungen zeigt – mit der Kalk(ober)fläche im IVUS korreliert. Ferner kann es eine Rolle spielen, dass in verkalkten Plaquesegmenten unterschiedliche Verkalkungsgrade mit daraus resultierend unterschiedlicher Dichte vorliegen können [64].

### **4. 4 Limitationen der Untersuchung**

Es gab vorwiegend technische Faktoren, die die Aussagekraft der hier gefundenen Ergebnisse minderten. So konnten im IVUS die Kalkspangen und Kalkflächen bezüglich ihrer Ausdehnung nur ein- bzw. zweidimensional betrachtet (bzw. berechnet) werden, während die Dimension der „Tiefe“ der Kalkscholle wegen der Ultraschallauslöschung nicht mit einbezogen werden konnte. Dies stellt eine bekannte Limitation der Ultraschalldiagnostik dar [49]. Wie oben bereits eingehend diskutiert, ist die Tiefe einer Kalkscholle aber wesentlich für die Absorption der Strahlung. Des weiteren wurde nur das Vorhandensein oder die Abwesenheit von Kalk erfasst, ohne verschiedene Verkalkungsgrade zu klassifizieren. Bei der Berechnung der Kalkfläche wurde vereinfachend angenommen, dass der Gefäßquerschnitt ein Kreis sei. Dies trifft annäherungsweise zu, mag im Einzelfall aber bei ovalem Gefäßquerschnitt nicht ganz korrekt sein.

Der Abgleich der Gefäßlokalisation bei den verschiedenen Untersuchungsverfahren

(insbesondere bei der Absorptionsmessung und der IVUS-Untersuchung) wurde mit höchstmöglicher Genauigkeit vorgenommen und war doch – es handelte sich dabei um eine Arbeit im Submillimeterbereich – zum Teil problematisch und könnte mit gewissen Fehlern einhergegangen sein. Ferner konnte aus technischen Gründen bei der Absorptionsmessung nur ein Messbereich von maximal  $297^\circ$  (der insgesamt  $360^\circ$  Gefäßzirkumferenz) bearbeitet werden. Hierbei wurden nur die Gefäßbereiche analysiert, die im IVUS Verkalkungen aufwiesen, während im IVUS die gesamte Gefäßzirkumferenz ausgewertet wurde.

#### **4. 5 Folgerungen aus den Untersuchungsergebnissen**

Unsere Untersuchungen belegen, dass in verkalkten Gefäßabschnitten eine beträchtliche Strahlenabsorption stattfindet. Die IVUS-Untersuchung mit 30 MHz und 40 MHz Kathetern lieferte vergleichbare Kalkmessungen, die recht gut mit dem EBT-Kalkvolumen korrelieren. Beim Vergleich der IVUS Kalkmessung mit der gemessenen Strahlenabsorption fand sich jedoch nur eine mäßige Korrelation mit beträchtlicher Streuung der Messwerte.

Die vorliegenden Ergebnisse mit beträchtlicher Strahlenabsorption in stark verkalkten Gefäßsegmenten liefern eine mögliche Erklärung für das Therapieversagen der koronarvaskulären Brachytherapie bei einzelnen Patienten. Angesichts der Limitationen des IVUS im Hinblick auf eine Prädiktion der Absorption scheint es derzeit nicht gerechtfertigt zu sein, das gegenwärtig praktizierte Vorgehen der koronarvaskulären Brachytherapie und Bestrahlungsplanung modifizieren zu wollen.

Die vorliegende Arbeit legt nahe, dass der IVUS die Strahlenabsorption der Gefäßwand nur partiell zu erklären bzw. abzuschätzen vermag. Andere bildgebende Verfahren, wie beispielsweise die invasive Optische Kohärenztomographie (OCT) oder die nichtinvasive Magnetresonanztomographie (MRT) verfügen zwar im Vergleich zum IVUS über potentielle Vorteile hinsichtlich der Gewebeanalyse und der Kalkerkennung, jedoch haben auch diese Techniken beträchtliche Limitationen, die ihren Wert für eine mögliche Bestrahlungsplanung im Rahmen der koronaren Brachytherapie einschränken. So verfügt die OCT nur über eine begrenzte Eindringtiefe, erfordert ein weitgehend blutfreies Lumen und hat in der Klinik einen äußerst geringen Verbreitungsgrad. Die MRT hat aufgrund der raschen systolisch-diastolischen Bewegung des Herzens Probleme bei der Darstellung von Koronargefäßen. Dieses Problem der MRT wird bei Arrhythmien und Tachykardien besonders augenfällig. Ferner können wie beim EBT Schwierigkeiten beim Abgleich der Gefäßlokalisation (zwischen nichtinvasiver Bildgebung und der Situation im Herzkatheterlabor) auftreten.

## 4. 6 Ausblick

Bei manchen Patienten, die mittels Stentimplantation behandelt werden, kommt es im Verlauf zu einem Rezidiv der Stenose (In-stent-Restenose), das meist eine erneute perkutane Ballondilatation erforderlich macht. Ein erneutes Rezidiv nach der Behandlung einer In-stent-Restenose ist trotzdem häufig und stellt oft ein ernstes klinisches Problem dar. Obgleich sich die koronarvaskuläre Brachytherapie auch bei anderen Indikationen als effektiv erwiesen hat, wurde sie in den vergangenen Jahren vornehmlich zur Rezidivprophylaxe nach der perkutanen Therapie von In-stent-Restenosen eingesetzt. Hierdurch konnte bei zahlreichen Patienten ein Erfolg erzielt und eine anderenfalls erforderliche Bypassoperation vermieden werden.

In den letzten Jahren traten In-stent-Restenosen durch den Einsatz neuer Stents, die mit proliferationshemmenden Substanzen beschichtet sind (*drug eluting stents*, DES), wesentlich seltener auf [25]. Dies hat zu einer deutlich Abnahme des Einsatzes der koronarvaskulären Brachytherapie geführt. Die Tatsache, dass die medikamentenbeschichteten Stents auch erfolgreich zur Behandlung der In-stent-Restenose in konventionellen Stents eingesetzt werden können [82], hatte eine weitere Abnahme des Einsatzes der koronarvaskulären Brachytherapie zur Folge.

Da ein Vorteil der medikamentenbeschichteten Stents bei verschiedenen Indikationen nachgewiesen wurde, diese Stents derzeit technisch auch im Hinblick auf ihre Anwendbarkeit in geschlängelten und kurvenreichen Gefäßen weiterentwickelt werden und ihr Preis kontinuierlich sinkt, kann man davon ausgehen, dass sie die koronarvaskuläre Brachytherapie dauerhaft verdrängen werden. Somit dürfte die Brachytherapie auf absehbare Zeit eine „Nischentechnik“ bleiben und ihr Einsatz einer geringen Zahl von Patienten vorbehalten sein. Eine technische Weiterentwicklung der koronarvaskulären Brachytherapie ist angesichts der skizzierten Situation auch mittelfristig unwahrscheinlich.

## 4. 7 Schlussfolgerungen

In verkalkten Gefäßabschnitten kann man bisweilen eine beträchtliche Absorption von  $\beta$ -Strahlung durch die Gefäßwand beobachten. Dies ist eine mögliche Erklärung für das Therapieversagen der koronarvaskulären Brachytherapie bei einzelnen Patienten. Kalkschollen werden durch den IVUS gut erkannt, doch führt seine Unfähigkeit die Tiefenausdehnung von Kalk zu beurteilen dazu, dass der IVUS die Strahlenabsorption der Gefäßwand nur unzureichend zu erklären bzw. abzuschätzen vermag. Angesichts dieser Limitation des IVUS erscheint es derzeit nicht gerechtfertigt, die gegenwärtig praktizierte Be-

strahlungsplanung modifizieren zu wollen.

## **5 Zusammenfassung**

Bei der Bestrahlungsplanung der koronarvaskulären Brachytherapie werden die physikalischen Eigenschaften der Strahlungsquelle und der Abstand zwischen Strahlungsquelle und Gefäßwand berücksichtigt. Ob eine individuellere Planung der Bestrahlung unter Berücksichtigung der Gewebezusammensetzung der Gefäßwand sinnvoll wäre, ist unklar. Wir wollten deshalb die Absorption intraluminaler  $\beta$ -Strahlung durch mehr oder weniger verkalkte Koronargefäßwände untersuchen. Eine Grundvoraussetzung für die Machbarkeit einer derart individualisierten Bestrahlungsplanung wäre, dass das Vorhandensein und Ausmaß von Gefäßverkalkungen mit Hilfe klinisch einsetzbarer bildgebender Techniken sicher erkannt und quantifiziert werden kann. Der intravaskuläre Ultraschall (IVUS) schien dabei am ehesten die erforderlichen Bildinformationen liefern zu können.

Es wurden in vitro 17 isolierte menschliche Koronargefäßsegmente untersucht. Dabei wurde die Absorption von  $\beta$ -Strahlung ermittelt und mit den Untersuchungsergebnissen des derzeit bestgeeigneten klinisch einsetzbaren invasiven Verfahrens zur Kalkerkennung und Kalkquantifizierung – dem intravaskulären Ultraschall – verglichen. Die Gefäßverkalkungen waren unterschiedlich stark ausgeprägt und umfassten das gesamte Spektrum möglicher Winkelgrade von  $0^\circ$  bis  $360^\circ$ . Dabei zeigten Messungen der Kalkspangen mit zwei verschiedenen IVUS-Kathetern (30 MHz vs. 40 MHz) eine sehr gute Übereinstimmung. Die mit dem IVUS ermittelte Kalkfläche wies eine gute Korrelation mit dem mittels Elektronenstrahltomographie gemessenen Kalkvolumen auf ( $r = 0,90$ ). Die Absorption der Strahlung betrug in mehreren Gefäßsegmenten mehr als 10%. Bei den punktuellen Absorptionsmessungen fand sich sogar in Einzelfällen eine Absorption von mehr als 50%. Zwar fand sich eine lineare Beziehung zwischen der mit IVUS ermittelten Kalkfläche und der Absorption, doch bestand eine beträchtliche Streuung der Messwerte, die sich vornehmlich durch das Unvermögen des IVUS erklärt, die Tiefe einer Kalkspange zu messen.

Diese Daten zeigen, dass in verkalkten Gefäßabschnitten eine beträchtliche Absorption der  $\beta$ -Strahlung beobachtet werden kann. Dies ist eine mögliche Erklärung für das Therapieversagen der Brachytherapie bei einzelnen Patienten. Kalkschollen werden zwar gut vom IVUS erkannt, doch führt seine Unfähigkeit die Tiefenausdehnung von Kalk zu beurteilen dazu, dass der IVUS die Strahlenabsorption der Gefäßwand nur unzureichend zu erklären bzw. abzuschätzen vermag. Angesichts dieser Limitation des IVUS erscheint es derzeit nicht gerechtfertigt, die aktuelle Bestrahlungsplanung modifizieren zu wollen.

## 6 Literatur

- [1] Agatston, A.S., Janowitz, W.R., Hildner, F.J., Zusmer, N.R., Viamonte, M., Detrano, R. (1990):  
Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography.  
J Am Coll Cardiol 15, 827-832.
- [2] Alfonso, F., Macaca, C., Goicolea, J., Iniguez, A., Hernandez, R., Zamarano, J., Perez Vizcayne, M.J., Zarco, P. (1994):  
Intravascular ultrasound imaging of angiographically normal coronary segments in patients with coronary artery disease.  
Am. Heart J. 127, 981-985.
- [3] Ambrose, J.A., Almeida, O.D., Sharma, S.K., Torre, S.R., Marmur, J.D., Israel, D.H., Ratner, D.E., Weiss, M.B., Hjemdahl-Monsen, C.E., Myler, R.K., et al. (1994):  
Adjunctive thrombolytic therapy during angioplasty for ischemic rest angina. Results of the TAUSA Trial. TAUSA Investigators. Thrombolysis and Angioplasty in Unstable Angina trial.  
Circulation 90, 69-77.
- [4] Appelman, Y.E., Piek, J.J., Strikwerda, S., Tijssen, J.G., de Feyter, P.J., David, G.K., Serruys, P.W., Margolis, J.R., Koelemay, M.J., Montauban van Swijndregt, E.W., Koolen, J.J. (1996):  
Randomised trial of excimer laser angioplasty versus balloon angioplasty for treatment of obstructive coronary artery disease.  
Lancet 347, 79-84.
- [5] Badimon, L., Alfon, J., Royo, T., Berrozpe, M., Martinez-Gonzalez, J., Vidal, F., Chesebro, J.H., Fuster, V., Badimon, J.J. (1995):  
Cell biology of restenosis post-angioplasty.  
Z Kardiol 84 Suppl 4, 145-149.
- [6] Baumgart, D., Schmermund, A., Gorge, G., Haude, M., Adamzik, M., Sehnert, C., Altmaier, K., Grönemeyer, D., Seibel, R., Erbel, R. (1997):  
Comparison of electron beam computed tomography with intracoronary ultrasound and coronary angiography for detection of coronary atherosclerosis.  
J Am Coll Cardiol 30, 57-64.
- [7] Beckman, J.A., Ganz, J., Creager, M.A., Ganz, P., Kinlay, S. (2001):  
Relationship of clinical presentation and calcification of culprit coronary artery stenoses.  
Arterioscler Thromb Vasc Biol 21, 1618-1622.
- [8] Berger, P.B., Holmes, D.R., Jr., Ohman, E.M., O'Hanesian, M.A., Murphy, J.G., Schwartz, R.S., Serruys, P.W., Faxon, D.P. (1996):  
Restenosis, reocclusion and adverse cardiovascular events after successful balloon angioplasty of occluded versus nonoccluded coronary arteries. Results from the Multicenter American Research Trial With Cilazapril After Angioplasty to Prevent Transluminal Coronary Obstruction and Restenosis (MARCATOR).  
J Am Coll Cardiol 27, 1-7.

- [9] Bittl, J.A. (1996):  
Advances in coronary angioplasty.  
N Engl J Med 335, 1290-1302.
- [10] Blankenhorn, D.H., Stern, D. (1959):  
Calcification of the coronary arteries.  
Am J Roentgenol 81:772-777.
- [11] Block, P.C. (1990):  
Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty--anatomic and pathophysiological mechanisms. Strategies for prevention.  
Circulation 81, IV2-4.
- [12] Böcker, W., Denk, H., Heitz, P.U. (2001):  
Pathologie; 2 Aufl.; München, Jena :  
Urban und Fischer Verlag; s. bes. S. 465-471.
- [13] Bocksch, W., Scharthl, M., Beckmann, S., Dreyse, S., Fleck, E. (1997):  
Intravascular ultrasound assessment of direct percutaneous transluminal infarction.  
Coronary Artery Disease, 265-273.
- [14] Bostrom, K., Watson, K.E., Horn, S., Wortham, C., Herman, I.M., Demer, L.L. (1993):  
Bone morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesions.  
J Clin Invest 91, 1800-1809.
- [15] Boyd D.B. (1983):  
Computerized transmission tomography of the heart using scanning electron beams. In:  
Higgins CH: Computed tomography of the heart and great vessels.  
New York: Futura Publishing; s. bes. S. 45-52.
- [16] Burke, A.P., Taylor, A., Farb, A. (2000):  
Coronary calcification: insights from sudden coronary death victims.  
Z Kardiol 89 Suppl 2, II/49-II/53.
- [17] Carlier, S.G., Marijnissen, J.P., Coen, V.L., van der Giessen, W.J., Sabate, M., Ligthart, J., den Boer, A., Cespedes, I.E., Li, W., van der Steen, A.F., Levendag, P.C., Serruys, P.W. (1998):  
Guidance of intracoronary radiation therapy based on dose-volume histograms derived from quantitative intravascular ultrasound.  
IEEE Trans Med Imaging 17, 772-778.
- [18] de Jaegere, P., Mudra, H., Figulla, H., Almagor, Y., Doucet, S., Penn, I., Colombo, A., Hamm, C., Bartorelli, A., Rothman, M., Nobuyoshi, M., Yamaguchi, T., Voudris, V., DiMario, C., Makovski, S., Hausmann, D., Rowe, S., Rabinovich, S., Sunamura, M., van Es, G.A. (1998):  
Intravascular ultrasound-guided optimized stent deployment. Immediate and 6 months clinical and angiographic results from the Multicenter Ultrasound Stenting in Coronaries Study (MUSIC Study).  
Eur Heart J 19, 1214-1223.
- [19] Devereux, R.B., Alderman, M.H. (1993):



Role of preclinical cardiovascular disease in evolution from risk factor exposure to development of morbid events.  
*Circulation* 88,1444-1455.

[20] Di Mario, C., Madretsma, S. (1992):  
Detection and characterisation of vascular lesions by intravascular ultrasound: An in vitro study correlated with histology.  
*J. Am. Soc. Echocard.* 5, 135-146.

[21] Eggen, D.A., Strong, J.P., McGill, H.C. (1965):  
Coronary calcification: relationship to clinically significant coronary lesions and race, sex, and topographic distribution.  
*Circulation* 32, 948-955.

[22] Erbel, R., Gorge, G., Kearney, P., von Birgelen, C., Schmermund, A., Baumgart, D., Brenecke, R., Rupprecht, H.J., Meyer, J. (1995):  
Intravaskuläre Sonographie bei koronarer Herzkrankheit: Neue Aspekte zur Pathogenese.  
*Dtsch. Med. Wschr.* 120, 847-854.

[23] Erbel, R., Schmermund, A., Baumgart, D., Möhlenkamp, S., Pump, H., Sehnert, C., Kriener, P., Gevarghez, A., Seibel, R., Grönemeyer, D. (1998):  
Elektronenstrahltomographie. Nichtinvasive Diagnostik der koronaren Arteriosklerose.  
*Dt Ärztebl* 1998 95, A-1092-1098.

[24] Ernst, E. (1994):  
Fibrinogen: an important risk factor for atherothrombotic diseases.  
*Ann. Med.* 26, 15-22.

[25] Fajadet, J., Morice, M.C., Bode, C., Barragan, P., Serruys, P.W., Wijns, W., Constantini, C.R., Guermontprez, J.L., Eltchaninoff, H., Blanchard, D., Bartorelli, A., Laarman, G.J., Perin, M., Sousa, J.E., Schuler, G., Molnar, F., Guagliumi, G., Colombo, A., Ban Hayashi, E., Wulfert, E. (2005):  
Maintenance of long-term clinical benefit with sirolimus-eluting coronary stents: three-year results of the RAVEL trial.  
*Circulation* 111:1040-1044.

[26] Farb, A., Burke, A.P., Tang, A.L., Liang, T.Y., Mannan, P., Smialek, J., Virmani, R. (1996):  
Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death.  
*Circulation* 93, 1354-1363.

[27] Fischman, D.L., Leon, M.B., Baim, D.S., Schatz, R.A., Savage, M.P., Penn, I., Detre, K., Veltri, L., Ricci, D., Nobuyoshi, M., et al. (1994):  
A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators.  
*N Engl J Med* 331, 496-501.

[28] Fitzpatrick, L.A., Severson, A., Edwards, W.D., Ingram, R.T. (1994):  
Diffuse calcification in human coronary arteries: association of osteopontin with atherosclerosis.

J Clin Invest 94, 1597-1604.

[29] Flüh, D. (1989):

Aufbau und Einsatz eines Szintillationsdetektorsystems zur Messung von Dosisverteilungen an einem <sup>60</sup>Co-Teletherapiegerät.

Diplomarbeit am Fachbereich Physik der Universität Dortmund.

[30] Friedrich, G.J., Moes, N.Y., Muhlberger, V.A., Gabl, C., Mikuz, G., Hausmann, D., Fitzgerald, P.J., Yock, P.G. (1994):

Detection of intralésional calcium by intracoronary ultrasound depends on the histologic pattern.

Am Heart J 128, 435-441.

[31] Ge, J., Erbel, R., Zamorano, J., Koch, L., Kearny, P., Gorge, G., Gerber, T., Meyer, J. (1993):

Coronary artery remodeling in atherosclerotic disease: an intravascular ultrasonic study in vivo.

Coron Art Dis 4, 981-986.

[32] Ge, J., Liu, F., Gorge, G., Haude, M., Baumgart, D., Erbel, R. (1995):

Angiographically „silent“ plaque in the left main coronary artery detected by intravascular ultrasound.

Coron Art Dis 6, 805-810.

[33] Gordon, T., Kannel, W.B., Castelli, W.P., Dawber, T.W. (1981):

Lipoproteins, cardiovascular disease, and death. The framingham study.

Arch. Intern. Med. 141, 1128-1131.

[34] Grüntzig A.R., Senning, A., Siegenthaler, W.E. (1979):

Nonoperative dilatation of coronary artery stenosis.

N Engl J Med 301, 61-68.

[35] Gutfinger, D.E., Leung, C.Y., Hiro, T., Maheswaran, B., Nakamura, S., Detrano, R., Kang, X., Tang, W., Tobis, J.M. (1996):

In vitro atherosclerotic plaque and calcium quantitation by intravascular ultrasound and electron-beam computed tomography.

Am Heart J 131, 899-906.

[36] Harms, V. (1998):

Biomathematik, Statistik und Dokumentation.

Kiel: Harms.

[37] Hehrlein, C., Gollan, C., Donges, K., Metz, J., Riessen, R., Fehsenfeld, P., von Hodenberg, E., Kubler, W. (1995):

Low-dose radioactive endovascular stents prevent smooth muscle cell proliferation and neointimal hyperplasia in rabbits.

Circulation 92, 1570-1575.

[38] Hirota, S., Imakita, M., Kohri, K., Ito, A., Morii, E., Adachi, S., Kim, H.M., Kitamura, Y., Yutani, C., Nomura, S. (1993):

Expression of osteopontin messenger RNA by macrophages in atherosclerotic plaques: a possible association with calcification.  
Am J Pathol 143, 1003-1008.

[39] Hirsch, D., Azoury, R., Sarig, S., Kruth, H.S. (1993):  
Colocalization of cholesterol and hydroxyapatite in human atherosclerotic lesions.  
Calcif Tissue Int 52, 94-98.

[40] Hong, M.K., Park, S.W., Moon, D.H., Oh, S.J., Lee, C.W., Rhee, K.S., Sun, F., Song, J.M., Kang, D.H., Song, J.K., Kim, J.J., Park, S.J. (2001):  
Intravascular ultrasound analysis of beta radiation therapy for diffuse in-stent restenosis to inhibit intimal hyperplasia.  
Catheter Cardiovasc Interv 54, 169-173.

[41] Hort, W.(Hrsg.) (1999):  
Pathologische Anatomie des Herzens und seiner Hüllen II Band 22/II  
-Pathologie des Endokard, der Kranzarterien und des Myokard-  
New York, Berlin, Heidelberg (usw.):  
Springer Verlag; s. bes. S. 232 ff.

[42] Huang, H., Virmani, R., Younis, H., Burke, A.P., Kamm, R.D., Lee, R.T. (2001):  
The impact of calcification on the biomechanical stability of atherosclerotic plaques.  
Circulation 103, 1051-1056.

[43] Hunold, P., Vogt, F.M., Schmermund, A., Debatin, J.F., Kerkhoff, G., Budde, T., Erbel, R., Ewen, K., Barkhausen, J. (2003):  
Radiation exposure during cardiac CT: effective doses at multi-detector row CT and electron-beam CT.  
Radiology 226, 145-152.

[44] Ikeda, T., Shirasawa, T., Esaki, Y., Yoshiki, S., Hirokawa, K. (1993):  
Osteopontin mRNA is expressed by smooth muscle-derived foam cells in human atherosclerotic lesions of the aorta.  
J Clin Invest 92, 2814-2820.

[45] Kannel, W.B., Castelli, W.P., Gordon, T. (1979):  
Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease: new perspectives based on the framingham study.  
Ann. Intern. Med. 90, 85-91.

[46] Kerber, S., Link, T.M., Kleinen, T., Martinez-Rubio, A., Meier, N., Fahrenkamp, A., Bongartz, G., Block, M., Peters, P.E., Breithardt, G. (1995):  
In vitro validation of intravascular ultrasound, computerised and magnetic resonance tomography in diagnosis of atherosclerotic vascular segments in comparison with direct magnification radiography.  
Z Kardiol 84, 423-435.

[47] Kim, K.M. (1976):  
Calcification of matrix vesicles in human aortic valve and aortic media.  
Fed Proc 35, 156-162.

- [48] King, S.B., Williams, D.O., Chougule, P., Klein, J.L., Waksman, R., Hilstead, R., Macdonald, J., Anderberg, K. and Crocker, I.R. (1998): Endovascular beta-radiation to reduce restenosis after coronary balloon angioplasty: results of the beta energy restenosis trial (BERT). *Circulation* 97, 2025-2030.
- [49] Kostamäa, H., Donovan, J., Kasaoka, S., Tobis, J., Fitzpatrick, L. (1999): Calcified plaque cross-sectional area in human arteries: correlation between intravascular ultrasound and undecalcified histology. *Am Heart J* 137, 482-488.
- [50] Kostner, G. (1992): The role of Lp(a) in atherogenesis. *Klin. Lab.* 38, 5-9.
- [51] Mc Carthy, J.H., Palmer, F.J. (1974): Incidence and significance of coronary artery calcification. *Br Heart J* 36, 499-506.
- [52] Mintz, G.S., Nissen, S.E., Anderson, W.D., Bailey, S.R., Erbel, R., Fitzgerald, P.J., Pinto, F.J., Rosenfield, K., Siegel, R.J., Tuzcu, E.M., Yock, P.G. (2001): American college of cardiology clinical expert consensus document on standards for acquisition, measurement and reporting of intravascular ultrasound studies (IVUS). *J Am Coll Cardiol* 37, 1478-1492.
- [53] Mintz, G.S., Popma, J.J., Pichard, A.D., Kent, K.M., Satler, L.F., Wong, C., Hong, M.K., Kovach, J.A., Leon, M.B. (1996): Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 94, 35-43.
- [54] Mönckeberg, J.G. (1914): Mediaverkalkung und Atherosklerose. *Virchows Arch Pathol Anat* 216, 408-416.
- [55] Nair, A., Kuban, B.D., Tuzcu, E.M., Schoenhagen, P., Nissen, S.E., Vince, D.G. (2002): Coronary plaque classification with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Circulation* 106, 2200-2206.
- [56] Nath, R., Roberts, K.B. (1996): Vascular irradiation for the prevention of restenosis after angioplasty: a new application for radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 36, 977-979.
- [57] Nissen S.E., Yock, P. (2001): Intravascular ultrasound: novel pathophysiological insights and current clinical applications. *Circulation* 103, 604-616.
- [58] O'Rourke, R.A., Brundage, B.H., Froelicher, V.F., Greenland, P., Grundy, S.M., Hachamovitch, R., Pohost, G.M., Shaw, L.J., Weintraub, W.S., Winters, W.L., Jr., Forrester, J.S., Douglas, P.S., Faxon, D.P., Fisher, J.D., Gregoratos, G., Hochman, J.S., Hutter, A.M., Jr., Kaul, S., Wolk, M.J. (2000):

American College of Cardiology/American Heart Association Expert Consensus document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease.

Circulation 102, 126-140.

[59] Pasterkamp, G., Schoneveld, A.H., van der Wal, A.C., Haudenschild, C.C., Clarijs, R.J., Becker, A.E., Hillen, B., Borst, C. (1998):

Relation of arterial geometry to luminal narrowing and histologic markers for plaque vulnerability: the remodeling paradox.

J Am Coll Cardiol 32, 655-662.

[60] Proudfoot, D., Davies, J.D., Skepper, J.N., Weissberg, P.L., Shanahan, C.M. (2002):

Acetylated low-density lipoprotein stimulates human vascular smooth muscle cell calcification by promoting osteoblastic differentiation and inhibiting phagocytosis.

Circulation 106, 3044-3050.

[61] Proudfoot, D., Shanahan, C.M. (2001):

Biology of calcification in vascular cells: intima versus media.

Herz 26, 245-251.

[62] Proudfoot, D., Skepper, J.N., Hegyi, L. (2000):

Apoptosis regulates human vascular calcification in vitro: evidence for initiation of vascular calcification by apoptotic bodies.

Circ Res 87, 1055-1062.

[63] Raggi, P., Boulay, A., Chasan-Taber, S., Amin, N., Dillon, M., Burke, S.K., Chertow, G.M. (2002):

Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease?

J Am Coll Cardiol. 39, 695-701.

[64] Rahdert, D.A., Sweet, W.L., Tio, F.O., Janicki, C., Duggan, D.M. (1999):

Measurement of density and calcium in human atherosclerotic plaque and implications for arterial brachytherapy.

Cardiovascular Radiation Medicine 1, 358-367.

[65] Ross, R. (1986):

The pathogenesis of atherosclerosis : An update.

N. Engl. J. Med. 314, 488-500.

[66] Rubin, P., Williams, J.P., Riggs, P.N., Bartos, S., Sarac, T., Pomerantz, R., Castano, J., Schell, M., Green, R.M. (1998):

Cellular and molecular mechanisms of radiation inhibition of restenosis. Part I: role of the macrophage and platelet-derived growth factor.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 40, 929-941.

[67] Rumberger, J.A., Sheedy, P.F., Breen, J.F., Fitzpatrick, L.A., Schwartz, R.S. (1996):

Electron beam computed tomography and coronary artery disease: scanning for coronary artery calcification.

Mayo Clin Proc 71, 369-377.

- [68] Sabate, M., Marijnissen, J.P., Carlier, S.G., Kay, I.P., van der Giessen, W.J., Coen, V.L., Ligthart, J.M., Boersma, E., Costa, M.A., Levendag, P.C. and Serruys, P.W. (2000): Residual plaque burden, delivered dose, and tissue composition predict 6-month outcome after balloon angioplasty and beta-radiation therapy. *Circulation* 101, 2472-2477.
- [69] Sangiorgi, G., Rumberger, J.A., Severson, A., Edwards, W.D., Gregoire, J., Fitzpatrick, L.A., Schwartz, R.S. (1998): Arterial calcification and not lumen stenosis is highly correlated with atherosclerotic plaque burden in humans: a histologic study of 723 coronary artery segments using nondecalcifying methodology. *J Am Coll Cardiol* 31, 126-33.
- [70] Schmermund, A., Baumgart, D., Erbel, R. (2000): Coronary calcification by electron beam tomography: comparison with coronary risk factors and angiography. *J Cardiovasc Risk* 7, 99-106.
- [71] Schmermund, A., Erbel, R. (2001): Unstable coronary plaque and its relation to coronary calcium. *Circulation* 104, 1682-1687.
- [72] Schmermund, A., Mohlenkamp, S., Stang, A., Gronemeyer, D., Seibel, R., Hirche, H., Mann, K., Siffert, W., Lauterbach, K., Siegrist, J., Jockel, K.H., Erbel, R. (2002): Assessment of clinically silent atherosclerotic disease and established and novel risk factors for predicting myocardial infarction and cardiac death in healthy middle-aged subjects: rationale and design of the Heinz Nixdorf RECALL study. Risk factors, evaluation of coronary calcium and lifestyle. *Am Heart J* 144, 212-218.
- [73] Schmermund, A., Schwartz, R.S., Adamzik, M., Sangiorgi, G., Pfeifer, E.A., Rumberger, J.A., Burke, A.P., Farb, A., Virmani, R. (2001): Coronary atherosclerosis in unheralded sudden coronary death under age 50: histo-pathologic comparison with 'healthy' subjects dying out of hospital. *Atherosclerosis* 155, 499-508.
- [74] Schoenhagen, P., Nissen, S.E. (2003): Coronary atherosclerotic disease burden: an emerging endpoint in progression / regression studies using intravascular ultrasound. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord* 3, 218-226.
- [75] Schultz-Hector, S. (2000): Prävention der Restenose durch Strahlentherapie – strahlenbiologische Aspekte. In: Hehrlein, C. (Hrsg.): *Kardiovaskuläre Strahlentherapie*. S. 49-74. Darmstadt: Steinkopff.
- [76] Schwartz, R.S., Holmes, D.R., Topol, E.J. (1992): The restenosis paradigm revisited: an alternative proposal for cellular mechanisms. *J Am Coll Cardiol* 20, 1284-1293.
- [77] Schwartz, S.M. (1995):

How vessels narrow.  
Z Kardiol 84 Suppl 4, 129-135.

[78] Scott, D.S., Arora, U.K., Farb, A., Virmani, R., Weissman, N.J. (2000):  
Pathologic validation of a new method to quantify coronary calcific deposits in vivo using intravascular ultrasound.  
Am. J. Cardiol. 85, 37-40.

[79] Scott, N.A., Cipolla, G.D., Ross, C.E., Dunn, B., Martin, F.H., Simonet, L., Wilcox, J.N. (1996):  
Identification of a potential role for the adventitia in vascular lesion formation after balloon overstretch injury of porcine coronary arteries.  
Circulation 93, 2178-2187.

[80] Serruys, P.W., Luijten, H.E., Beatt, K.J., Geuskens, R., de Feyter, P.J., van den Brand, M. Reiber, J.H., ten Katen, J.J., van Es, G.A., Hugenholtz, P.G. (1988):  
Incidence of restenosis after successful coronary angioplasty: a time-related phenomenon. A quantitative angiography study in 342 consecutive patients at 1, 2, 3 and 4 months.  
Circulation 77, 361-371.

[81] Serruys, P.W., van Hout, B., Bonnier, H., Legrand, V., Garcia, E., Macaya, C., Sousa, E., van der Giessen, W., Colombo, A., Seabra-Gomes, R., Kiemeneij, F., Ruygrok, P., Ormiston, J., Emanuelsson, H., Fajadet, J., Haude, M., Klugmann, S., Morel, M.A. (1998):  
Randomised comparison of implantation of heparin-coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (Benestent II).  
Lancet 352, 673-681.

[82] Sousa, J.E., Costa, M.A., Abizaid, A., Sousa, A.G., Feres, F., Mattos, L.A., Centemero, M., Maldonado, G., Abizaid, A.S., Pinto, I., Falotico, R., Jaeger, J., Popma, J.J., Serruys, P.W. (2003):  
Sirolimus-eluting stent for the treatment of in-stent restenosis: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study.  
Circulation 107:24-27.

[83] Stahr, P.M., Hofflinghaus, T., Voigtlander, T., Courtney, B.K., Victor, A., Otto, M., Yock, P.G., Brennecke, R., Fitzgerald, P.J. (2002):  
Discrimination of early/intermediate and advanced/complicated coronary plaque types by radiofrequency intravascular ultrasound analysis.  
Am J Cardiol 90, 19-23.

[84] Stanford, W., Rumberger, J. (1992):  
Ultrafast computed tomography in cardiac imaging.  
New York: Futura.

[85] Sary, H.C. (1993):  
Changes in components and structure of atherosclerotic lesions developing from childhood to middle age in coronary arteries.  
Basic. Res. Cardiol. 89 (Suppl.1), 17-32.

[86] Sary, H.C., Chandler, A.B., Dinsmore, R.E. (1995):

A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association.  
*Circulation* 92, 1355-1374.

[87] Statistisches Bundesamt, Statistischer Informationsservice:  
Pressemitteilung vom 24. September 2004.

[88] Teirstein, P.S., Massullo, V., Jani, S., Popma, J.J., Mintz, G.S., Russo, R.J., Schatz, R.A., Guarneri, E.M., Steuterman, S., Morris, N.B., Leon, M.B. and Tripuraneni, P. (1997):  
Catheter-based radiotherapy to inhibit restenosis after coronary stenting.  
*N Engl J Med* 336, 1697-1703.

[89] Topol, E.J., Leya, F., Pinkerton, C.A., Whitlow, P.L., Hofling, B., Simonton, C.A., Masden, R.R., Serruys, P.W., Leon, M.B., Williams, D.O. (1993):  
A comparison of directional atherectomy with coronary angioplasty in patients with coronary artery disease. The CAVEAT Study Group.  
*N Engl J Med* 329, 221-227.

[90] Verin, V., Popowski, Y., Urban, P., Belenger, J., Redard, M., Costa, M., Widmer, M.C., Rouzaud, M., Nouet, P., Grob, E., et al. (1995):  
Intra-arterial beta irradiation prevents neointimal hyperplasia in a hypercholesterolemic rabbit restenosis model.  
*Circulation* 92, 2284-2290.

[91] Virmani, R., Kolodgie, F.D., Burke, A.P., Farb, A., Schwartz, S.M. (2000):  
Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions.  
*Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20, 1262-1275.

[92] von Birgelen, C., de Vrey, E.A., Mintz, G.S., Nicosia, A., Bruining, N., Li, W., Slager, C.J., Roelandt, J.R., Serruys, P.W., de Feyter, P.J. (1997):  
ECG-gated three-dimensional intravascular ultrasound: feasibility and reproducibility of the automated analysis of coronary lumen and atherosclerotic plaque dimensions in humans.  
*Circulation* 96, 7744-2952.

[93] von Birgelen, C., Di Mario, C., Li, W., Schuurbiers, J.C.H., Slager, C.S., de Feyter, P.J., Roelandt, J.R.T.C., Serruys, P.W. (1996):  
Morphometric analysis in three-dimensional intracoronary ultrasound: An in vitro and in vivo study performed with a novel system for the contour detection of lumen and plaque.  
*Am Heart J* 132, 516-527.

[94] Waksman, R., Robinson, K.A., Crocker, I.R., Gravanis, M.B., Cipolla, G.D., Seung, K.B., King, S.B., 3rd (1997):  
Intracoronary radiation decreases the second phase of intimal hyperplasia in a repeat balloon angioplasty model of restenosis.  
*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 39, 475-480.

[95] Waller, B.F., Pinkerton, C.A., Slack, J.D. (1992):  
Intravascular ultrasound : A histological study of vessels during life. The new “gold standard” for vascular imaging.



Circulation 85, 2305-2310.

[96] Wilcox, J.N., Waksman, R., King, S.B., Scott, N.A. (1996):  
The role of the adventitia in the arterial response to angioplasty: the effect of intravascular  
radiation.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys 36, 789-796.

## **7 Verzeichnisse**

### **7.1 Abbildungen**

Abbildung 1. Schemazeichnungen der verschiedenen Stary-Stadien	8
Abbildung 2. Die externe IVUS-Konsole	13
Abbildung 3. Der Bildwandler	14
Abbildung 4. Intrakoronares Ultraschallbild	16
Abbildung 5. Schematischer Aufbau des EBT-Gerätes	17
Abbildung 6. Versuchsaufbau (1)	23
Abbildung 7. Versuchsaufbau (2)	24
Abbildung 8. IVUS-Querschnittsbild	25
Abbildung 9. Schematisierter Querschnitt durch ein Koronargefäß	25
Abbildung 10. IVUS-Querschnittsbild mit Kalkspangen	26
Abbildung 11. Kalkflächenerrechnung	27
Abbildung 12. Aufnahme eines Koronarsegmentes mittels EBT	28
Abbildung 13. Histogramm der Kalkspangen	33
Abbildung 14. Ausprägung der Kalkflächen	34
Abbildung 15. Vergleich 30 MHz und 40 MHz IVUS-Aufnahmen	35
Abbildung 16. Gegenüberstellung der Kalkermittlung mit dem IVUS und der EBT	36
Abbildung 17. Histogramm der Absorptionen	37
Abbildung 18. Vergleich der Kalkfläche mit der Absorption	38

### **7.2 Tabellen**

Tabelle 1. Verwendete Instrumente und Geräte	22
Tabelle 2. Verwendete Computerprogramme	22
Tabelle 3. Übersicht einiger Ergebnisse	32

### **7.3 Abkürzungen**

CD	Compact Disc
CT	Computertomographie
EBT	Elektronenstrahltomographie (electron beam computed tomography)
EEM	Externe elastische Membran (membrana elastica externa)
EKG	Elektrokardiogramm
E <sub>max</sub>	Maximale Energien emittierter Elektronen

Gy	Gray
HDL	High Density Lipoprotein
HU	Houndsfield Unit
IVUS	Intravaskulärer Ultraschall
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	Low Density Lipoprotein
MB	Megabyte
MeV	Megaelektronenvolt
MHz	Megahertz
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
n.d.	nicht durchgeführt
n.s.	nicht signifikant
p	Signifikanzniveau
P&M	Plaque und Media
PTCA	Perkutane transluminale Coronarangioplastie
QF	Querschnittsfläche
r	Korrelationskoeffizient
S-VHS	Super-Home Video System
$\beta$	beta
$\gamma$	gamma
$\mu\text{m}$	Mikrometer
°	Grad

## **8 Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Priv.-Doz. Dr. Dr. med. Clemens von Birgelen für die intensive Betreuung und stetige Motivation während der Durchführung dieser Arbeit.

Bei Herrn Dipl.-Phys. Ernst Hoff bedanke ich mich für die immer kollegiale interdisziplinäre Zusammenarbeit.

Herrn Dirk Böse danke ich für die Einarbeitung in die Anfertigung und Auswertung der IVUS-Aufnahmen.

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Axel Schmermund und Herrn Dr. med. Holger Eggebrecht danke ich für die Hilfe bei der Anfertigung und Auswertung der EBT-Aufnahmen.

Herrn Dr. med. Olaf Dirsch gebührt mein Dank für die Hilfe und Einarbeitung im Umgang mit den Präparaten.

Bei meiner Ehefrau Katrin Engeln bedanke ich mich für die liebevolle Motivation während der gesamten Arbeit und ihre Anregungen bei der Datenverarbeitung.

Meinen Eltern Doris und Richard Bersch danke ich für die Motivation und finanzielle Unterstützung während des Studiums und der Anfertigung der Doktorarbeit.

## **9 Lebenslauf**

<b>Name</b>	Benedikt Bersch, wohnhaft in Osnabrück
<b>Geburtsdatum</b>	22.06.1977
<b>Geburtsort</b>	Emsdetten
<b>Nationalität</b>	deutsch
<b>Familie</b>	Eltern Doris (Industriekauffrau) und Richard (Lehrer), Geschwister Miriam (Diplompsychologin) und Gordon (Reiseverkehrskaufmann) Bersch
<b>Familienstand</b>	verheiratet
<b>Schul Ausbildung</b>	
1983 – 1987	Johannesschule Emsdetten
1987 – 1993	Gymnasium Martinum Emsdetten
1993 – 1994	Luxemburg-Casco High School, Wisconsin, USA
1994 – 1996	Gymnasium Martinum Emsdetten
<b>Zivildienst</b>	
1996 - 1997	Marienhospital Emsdetten, Chirurgische Abteilung
<b>Medizinstudium</b>	
1997 - 1999	Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
9/1999	Physikum
1999 – 2003	Universität Essen
8/2000	1. Staatsexamen
9 – 10/2000	Famulatur im Universitätsklinikum Essen (Kardiologie)
2 – 3/2001	Famulatur im Huyssens-Stift Essen (Chirurgie)
8 – 9/2001	Famulatur im Victoria Hospital, Seychellen (Innere Medizin)
2 – 3/2002	Famulatur im Alfried-Krupp-Krankenhaus Essen (HNO)
9/2002	2. Staatsexamen
2002 – 2003	Praktisches Jahr im Alfried-Krupp-Krankenhaus Essen
10/2003	3. Staatsexamen
<b>Ärztliche Tätigkeit</b>	
11/2003	vorübergehende Approbation
Seit 02/2004	Arzt im Praktikum, später Assistenzarzt Innere Medizin, Johanniter Krankenhaus Bramsche
10/2004	Approbation